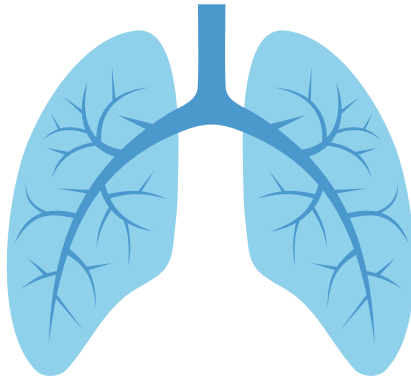


Relevanz eines persistierenden Foramen ovale bei pulmonal arterieller Hypertonie

Ingo Frederik Mascher



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Relevanz
eines persistierenden Foramen ovale
bei pulmonal arterieller Hypertonie

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Ingo Frederik Mascher

aus Emden

Gießen 2013

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik II,
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Reichenberger
2. Gutachter: Prof. Dr. D. Schranz

Tag der Disputation: 05.02.2015

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 DIE PULMONALE HYPERTONIE.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Klassifikation und Ätiologie	1
1.1.3 Hämodynamik, Pathologie und Pathophysiologie	4
1.1.4 Diagnostik	6
1.1.5 Therapie	8
1.1.6 Prognose	12
1.2. DAS PERSISTIERENDE FORAMEN OVALE	14
1.2.1 Definition und Entstehung.....	14
1.2.2 Pathophysiologie	16
1.2.3 Diagnostik	17
1.2.4 Klinische Relevanz des persistierenden Foramen ovale.....	19
1.2.5 Therapie	23
1.2.6 Das persistierende Foramen ovale bei pulmonaler Hypertonie	23
1.3 ZIELE DIESER ARBEIT.....	27
2. MATERIAL UND METHODEN	28
2.1 STUDIENDESIGN, ETHIK UND STATISTIK	28
2.2 ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG.....	31
2.3 TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE.....	31
2.4 RECHTSHERZKATHETER UND BLUTGASANALYSEN	36
2.5 SECHS-MINUTEN-GEHTEST	39
2.6 BLUTUNTERSUCHUNGEN	39
3. ERGEBNISSE.....	40
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	40
3.2 ANTHROPOMETRISCHE DATEN, FUNKTIONSKLASSEN, MONOTHERAPIE UND GESAMTÜBERLEBEN ..	41
3.3 ERGEBNISSE DER RECHTSHERZKATHETER UND BLUTGASANALYSEN	47
3.4 ERGEBNISSE DER SECHS-MINUTEN-GEHTESTS	49
3.5 ERGEBNISSE DER BLUTUNTERSUCHUNGEN	49
3.6 ERGEBNISSE ZUR SHUNTDYNAMIK.....	51
4. DISKUSSION.....	53
4.1 ZIELSETZUNG UND ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN RESULTATE.....	53
4.2 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DEN AKTUELLEN WISSENSSTAND	57
4.3 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE BEZÜGLICH PATHOPHYSIOLOGISCHER MECHANISMEN	61
4.4 RELEVANZ DER SHUNTDYNAMIK.....	64
4.5 METHODISCHE EINSCHRÄNKUNGEN DER PRÄSENTIERTEN STUDIEN	66

4.6 AUSBLICK	67
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	68
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	70
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
TABELLENVERZEICHNIS.....	73
LITERATURVERZEICHNIS.....	74
ANHANG.....	80
PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	81
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	82
DANKSAGUNG	83
LEBENS LAUF	84

1. Einleitung

1.1 Die pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische Erkrankung der Blutgefäße in den Lungen [1]. Sie ist definiert als Druckerhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (mPAP) > 25 mmHg in Ruhe. Dadurch kann es zu einer erhöhten Belastung des rechten Ventrikels (des Herzens) und damit zum Rechtsherzversagen kommen [2,3].

Die PH wird in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Werte bis 20 mmHg gelten als physiologisch. Der Bereich von 21-24 mmHg wird als „borderline“-PH bezeichnet. Ob dem schon ein Krankheitswert zuzuordnen ist, ist noch nicht geklärt. Bei einer manifesten pulmonalen Hypertonie liegt der mPAP dauerhaft im Bereich von Werten ≥ 25 mmHg in Ruhe [2,3]. Bei einer manifesten schweren pulmonalen Hypertonie steigt der mPAP auf Werte über 35 mmHg und es resultiert ein Abfall des Herz-Zeit-Volumens (HZV). Aus diesem Grund hat die rechtskardiale Funktion – abgeleitet aus dem Herzzeitvolumen (HZV) und rechtsatrialen Druck (RAP) - eine große prognostische Relevanz [4].

1.1.2 Klassifikation und Ätiologie

Nach der Klassifikation der WHO, zuletzt aktualisiert in Dana Point, USA 2008, wird die pulmonale Hypertonie in fünf Gruppen eingeteilt. Sie ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Klassifikation und zugrunde liegende Erkrankungen	Hämodynamik
1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	präkapillär
1.1 Idiopathische PAH (IPAH)	
1.2 Hereditär PAH (HPAH)	
1.2.1. BMPR2-Mutation	
1.2.2. ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie)	
1.2.3 Unbekannte Mutationen	
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht	
1.4 Assoziiert mit	
1.4.1 Bindegewbserkrankungen	
1.4.2 HIV-Infektion	
1.4.3 portaler Hypertension	
1.4.4 angeborenen Herzfehlern	
1.4.5 Schistosomiasis	
1.4.6 chronisch hämolytischer Anämie	
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	
1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)	
2. Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankung	postkapillär
2.1 Systolische Dysfunktion	
2.2 Diastolische Dysfunktion	
2.3 Valvuläre Erkrankungen	präkapillär
3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie	
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen	
3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten	
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster	
3.4 Schlafbezogene Atemstörungen	
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome	
3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe	
3.7 Fehlentwicklungen	
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus	präkapillär
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Zustand nach Splenektomie	
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden	
5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen	
5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen	

BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2; ALK1: activin receptor-like kinase 1 gene
Klassifikation seit Dana Point 2008, modifiziert nach [1,5,6]

In Gruppe 1 (pulmonal arterielle Hypertonie) werden die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) und hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (HPAH),

welche früher als primäre pulmonale Hypertonie (PPH) bezeichnet wurden, die durch Medikamente und Toxine verursachte pulmonale Hypertonie und die assoziierten Formen der pulmonalen Hypertonie zusammengefasst. Hierzu gehören Kollagenosen, Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), portale Hypertension, angeborene Herzfehler, Schistosomiasis und die chronisch hämolytische Anämie. Bei der medikamenteninduzierten Form kommen die Appetitzügler (Aminorex und Dexfenfluramin), die 1960 bzw. 1990 eine Zunahme der Inzidenz der pulmonalen Hypertonie auf das 25fache ausgelöst haben, sowie Methamphetamine, toxisches Rapsöl oder Chemotherapeutika in Frage [7].

Patienten mit einer hereditären PAH sind zu 50% Träger einer Mutation im Gen, das für den bone morphogenetic protein receptor 2 (BMPR2) kodiert. Hierbei handelt es sich um eine Serin-Threonin-Kinase-Rezeptor, der das bone morphogenetic protein bindet. Dieses Protein ist unter anderem an der Regulation des Wachstums von Gefäßmuskulatur beteiligt. Nur 10-20% aller dieser Genträger entwickeln eine PAH. Weitere genetische Faktoren dürften demnach von Bedeutung sein, sodass bei der PAH ein multifaktorielles Geschehen (genetische Faktoren und Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen bzw. Triggermechanismen) für die Manifestation der Erkrankung anzunehmen ist [8,9].

Die PH aufgrund eines angeborenen Herzfehler ist meist auf einen atrialen oder ventrikulären Septumdefekt (ASD bzw. VSD) zurückzuführen. Hierbei kann ein Eisenmenger-Syndrom eine wesentliche Rolle spielen (s.u.) [4].

In Gruppe 2 (pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankungen) werden die pulmonal venösen Formen gruppiert. Diese Formen sind hämodynamisch als postkapillär charakterisiert (s.u.).

In Gruppe 3 (pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie) werden die Formen der pulmonalen Hypertonie eingeteilt, die im Gefolge einer Lungenerkrankung entstehen, wie beispielsweise der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Die chronische Hypoxie stellt in dieser Gruppe pathophysiologisch einen wichtigen Teilaspekt dar [10].

In Gruppe 4 wird die pulmonale Hypertonie infolge von chronischen Thromboembolien zur chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) klassifiziert. Diese Gruppe kann einer operativen Therapie zugänglich sein [11,12].

In Gruppe 5 (pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus) werden sonstige Ursachen wie die Sarkoidose oder Tumore zusammengefasst [6].

Zwischen einer präkapillären und postkapillären Form muss mittels pulmonal arteriellen Verschlussdrucks (PAWP) unterschieden werden. Ein $PAWP \leq 15$ mmHg ist als präkapilläre, ein $PAWP > 15$ mmHg als postkapilläre pulmonale Hypertonie definiert [1,3,13].

1.1.3 Häodynamik, Pathologie und Pathophysiologie

Drei Größen bestimmen den PVR: der mPAP, das HZV sowie der Druck im linken Vorhof (LAP). Nach den Variablen des Ohm'schen Gesetzes gilt $PVR = \Delta P / HZV$. Da $\Delta P = mPAP - LAP$, ergibt sich daher $PVR = (mPAP - LAP) / HZV$ [14].

Eine pulmonale Hypertonie entsteht, wenn sich eine oder mehrere dieser drei Variablen so verändert, dass der mPAP in Ruhe über 25 mmHg ansteigt. Das geschieht bei einer Obstruktion der Gefäße (Anstieg PVR z.B. durch Lungenembolie, Emphysem, Hypoxie), passiver PH (Anstieg LAP z.B. durch Mitralklappenfehler, Linksherzinsuffizienz) und hyperkinetischer PH (Anstieg HZV, z.B. durch Links-Rechts-Shunt). Bei akutem Geschehen entsteht fast immer eine Verminderung des Gefäßquerschnitts um mindestens 50%. Bei einer Verlegung dieser Größenordnung ist von einer klinischen Manifestation auszugehen. Chronische Ursachen verursachen hingegen immer einen irreversiblen Gefäßumbau („Remodeling“) aller Gefäßwände und so eine Erhöhung des PVR.

Das „Remodeling“ ist ein grundlegender pathophysiologischer Mechanismus der pulmonalen Hypertonie. Er zeigt sich histomorphologisch durch heterogene Veränderungen in den drei Gefäßwandschichten (Tunicae intima, media und adventitia). Dabei entsteht in der lumennahen Schicht zwischen dem Endothel und der Lamina elastica interna eine sog. Neointima bestehend aus Myofibroblasten und extrazellulärer Matrix. Eine solche neue Schicht verringert die Elastizität der Gefäße; sie können dann Druckschwankungen weniger kompensieren [15]. Die Tunica media wächst durch Zunahme des Bindegewebes und Hyperplasie glatter Muskelzellen. Dadurch werden vormals nicht muskularisierte kleine Pulmonalgefäße mit einem Durchmesser von $<80 \mu m$ durch longitudinales Wachstum von Muskelzellen nach distal „de-novo“-muskularisiert und obliteriert [16]. Die Tunica adventitia wächst durch Hypertrophie und Hyperplasie von Fibroblasten und Ablagerung extrazellulärer Matrix [17,18].

Mikroskopisch zeigen sich dann plexiforme Läsionen als typisches histologisches Zeichen der PH [3,16].

Diese Umbauprozesse können durch Vasokonstriktion, Hypertrophie/Hyperplasie einzelner Zellarten, eine Thrombosis-in-situ und inflammatorische Prozesse bedingt sein [3,16]. Bei diesen pathogenetisch bedeutsamen Mechanismen sind NO-vermittelte Signale, Prostazyklin, Endothelin-1 und eine hypoxieinduzierte pulmonale Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) von grundlegender Bedeutung.

NO ist ein farbloses Gas mit einer Halbwertszeit von 15-30 Sekunden. Es wirkt als second messenger, der von verschiedenen Zellen gebildet wird (u.a. von den Endothelzellen der Pulmonalgefäße). Über eine Erhöhung der Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphates (cGMP) in benachbarten glatten Muskelzellen führt NO zu einer Relaxation und damit Vasodilatation sowie Antiproliferation. Das Enzym Phosphodiesterase-5 baut das cGMP ab. Daher ist eine Inhibition dieses Enzyms ein häufig genutzter therapeutischer Angriffspunkt [16].

Prostazyklin ist ein Derivat der Arachidonsäure mit einer Halbwertszeit von 2-3 Minuten. Es wird ebenfalls u.a. von Endothelzellen der Pulmonalgefäße synthetisiert und führt über eine Erhöhung der Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat in benachbarten glatten Muskelzellen ebenfalls zu einer Relaxation und damit Vasodilatation sowie Antiproliferation. Eine Therapie mit Prostazyklin-Analoga hält diesen positiven Effekt aufrecht [19].

Endothelin-1 ist ein aus 21 Aminosäuren bestehendes Peptid. Es wird in den Endothelzellen der Pulmonalgefäße gebildet. Dort interagiert es mit den ET-Rezeptoren A und B in der Zellmembran benachbarter glatter Muskelzellen und löst eine Kontraktion und damit Vasokonstriktion sowie Proliferation aus. Hier wird eine Antagonisierung des Rezeptors therapeutisch genutzt [20].

Die Sekretion dieser drei Mediatoren ist durch eine endotheliale Dysfunktion – bedingt durch die dauerhafte Vasokonstriktion – chronisch beeinträchtigt. Es liegt eine Dysbalance zwischen den protektiven vasodilatierenden/antiproliferativen und schädlichen vasokonstringierenden/proliferativen Substanzen vor [3].

Eine alveoläre Hypoxie führt über den Euler-Liljestrand-Reflex zu einer lokalen Gefäßverengung in dem entsprechenden minderbelüfteten Areal der Lungen. Dieser klinisch als hypoxische pulmonale Vasokonstriktion bezeichnete Mechanismus ist physiologisch reversibel. Bei einer chronischen Hypoxie, wie sie bei der pulmonalen

Hypertonie infolge von einigen Lungenerkrankungen (z.B. COPD) auftritt, kann dieser Prozess aufgrund eines Remodeling der Gefäßwände irreversibel werden [21].

Ein weiterer Mechanismus für die Entstehung oder Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie kann eine Thrombosis-in-situ sein. Dies sind meistens lokal entstandene thrombotische Läsionen. Sie verursachen einerseits eine Verkleinerung des Gefäßquerschnitts und damit einen Anstieg des PVR, andererseits synthetisieren Thrombozyten selbst zahlreiche Stoffe wie Thromboxan A₂, Serotonin, platelet derived growth factor, transforming growth factor β und VEGF, die über komplexe Signalwege ihrerseits zu einer Vasokonstriktion und zu einem Remodeling beitragen [1,3].

Auch inflammatorische Prozesse spielen eine signifikante pathophysiologische Rolle. Autoantikörper, pathologisch hohe Werte proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 und 6, Entzündungszellen, Wachstumsfaktoren und Viren (HIV-1) begünstigen zusätzlich das Remodeling [3,22].

Diese heterogenen Pathomechanismen (Remodeling der Gefäßwände aufgrund von Vasokonstriktion, Thrombosis-in-situ, Entzündung) verursachen jeweils eine (weitere) Erhöhung des PVR und PAP. Dies führt zu einer vermehrten Rechtsherzbelastung; ein Cor pulmonale chronicum kann die Folge sein. Dabei hat die chronische PH zu einer graduellen Hypertrophie und Größenzunahme des rechten Ventrikels geführt. Diese Anpassungsmechanismen ermöglichen bei einer sehr schweren PH sogar die Entstehung suprasystemischer Drücke in der rechten Kammer. Eine daraus bedingte rechtsventrikuläre Dysfunktion kann dann eintreten, wenn die koronare Perfusion für den hypertrophierten und dilatierten Ventrikel unzureichend wird. Zusätzlich kann die diastolische linksventrikuläre Funktion nachlassen, indem durch eine ausgeprägte interventrikuläre Septumdeviation nach links der linksventrikuläre enddiastolische Druck und der linksatriale Druck ansteigen. Es kann dann zu einem Abfall des HZV, einem Links- und/oder Rechtsherzversagen und zum Schock kommen [3,14].

1.1.4 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei einem Verdacht auf PH erfordert eine Reihe von Untersuchungen, um die Diagnose zu bestätigen, die klinische Zuordnung der PH festzulegen und den Schweregrad einzuschätzen.

Die Symptome der PH sind sehr unspezifisch [23]. Im Frühstadium verläuft die pulmonale Hypertonie häufig asymptomatisch [17]. Erst im weiteren Verlauf klagen Patienten zunehmend über Belastungsdyspnoe. Dies stellt bei der PH häufig das

Leitsymptom dar. Hinzu kommen rasche Ermüdbarkeit, Adynamie und Reizhusten [1,3,23]. Weitere Symptome können pectanginöse Beschwerden, Palpitationen, Arrhythmien, Tachykardie, Zyanose, Trommelschlegelfinger, ein Raynaud-Phänomen und Schwindel sein. Im Falle einer rechtskardialen Dekompensation durch eine chronische Rechtsherzbelastung können Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wie Perikarderguss, periphere Ödeme, obere und untere Einflusstauung sowie ein Aszites entstehen. Unter Belastung sind Synkopen und epileptiforme Anfälle beschrieben [1,24]. Auskultatorisch kann ein Systolikum über der Trikuspidalklappe aufgrund einer relativen Trikuspidalinsuffizienz hörbar sein. Die Auskultationsgeräusche der Lungen stellen sich bei der PAH in der Regel physiologisch dar [3,23]. Im Elektrokardiogramm (EKG) kann ein P-dextrokardiale, rechtsventrikuläre Hypertrophie (bei ca. 90% der Fälle), Erregungsrückbildungsstörungen oder ein Rechtsschenkelblock hinweisend auf eine PH sein. Da das EKG jedoch nur eine geringe Sensitivität (55%) besitzt, schließt das Fehlen dieser EKG-Veränderungen weder eine PH noch schwere hämodynamische Veränderungen aus [23]. Eine konventionelle Röntgen-Aufnahme des Thorax ist zum Zeitpunkt der Diagnose bei 90% der Patienten pathologisch. Zu den wichtigsten radiologischen Zeichen gehören erweiterte zentrale Pulmonalarterien, verminderte periphere Gefäßfüllung und die Vergrößerung von rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Der Schweregrad der PH korreliert allerdings nicht mit dem radiologischen Befund [23]. Die Lungenfunktionsdiagnostik und arterielle Blutgasanalyse (BGA) helfen zugrundeliegende Lungenerkrankungen zu identifizieren. Bei der PAH findet sich meist eine kombinierte Ventilationsstörung und eine eingeschränkte Diffusionskapazität (zwischen 40-80% der Norm). Die BGA zeigt oftmals eine leichte Hypoxämie und Hypokapnie [3].

Ein Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) sollte bei der Erstdiagnose und zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Er ist ein submaximaler Belastungstest, bei dem der Patient in der Ebene innerhalb von sechs Minuten gehend eine möglichst große Distanz zurücklegen muss (s. Kap. 2.5) [25]. Zur Verlaufsbeobachtung hat die minimal clinically important difference (MCID), also die Differenz zwischen zwei Tests, die mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung des Patienten einhergeht, Bedeutung. Sie beträgt für die PAH 41 m [26].

Die transthorakale Doppler-Echokardiographie ist die wichtigste Screeningmethoden für die PH. Bei dieser kann non-invasiv der systolische pulmonal arterielle Druck

(sPAP) basierend auf der Messung der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit (TRG) und der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($sPAP = 4 \times (TRG)^2 + RAP$) abgeschätzt werden [23]. Der RAP wird dabei über die Weite und Atemvariabilität der V. cava inferior ermittelt, wobei dieser meistens mit 5 oder 10 mmHg angenommen werden kann. Trotz guter Korrelation zwischen invasiv (mittels Rechtsherzkatheter) und echokardiografisch ermittelten sPAP-Werten kann dieser insbesondere bei schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz unterschätzt werden, aber auch Überschätzungen von mehr als 10 mmHg kommen gelegentlich vor. Zuverlässige Grenzwerte für den sPAP bei PH bestehen nicht. Deshalb sind die beschleunigte pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit, eine verkürzte rechtsventrikuläre Akzelerationszeit, vergrößerte rechte Herzhöhlen, eine abnormale Funktion des interventrikulären Septums, eine verdickte rechtsventrikuläre Wand und erweiterte zentrale Pulmonalarterie ebenso von Bedeutung [23].

Eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie der Lungen ist der Goldstandard für die Diagnose der potentiell heilbaren CTEPH, da sie sensitiver ist als die Computertomographie. Eine normale oder nur minimal veränderte Szintigraphie schließt diese Form der PH mit einer sehr guten Sensitivität von 90-99% und Spezifität von 94-99% aus [23]. Im Falle einer CTEPH sind häufig kleine periphere, nicht-segmentale Perfusionsdefekte sichtbar. Eine Szintigraphie sollte gemäß der deutschen Leitlinie Bestandteil der initialen diagnostischen Abklärung bei jeder PH unbekannter Ursache sein [3].

Zur Bestätigung der Diagnose, zur Evaluierung des Schweregrades und vor Beginn einer medikamentösen Therapie ist eine Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter (s. Kap. 2.4) bei allen Patienten mit PH indiziert. Bei Verdacht auf IPAH oder HPAH sollte eine Vasoreagibilitätstestung durchgeführt werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die mit Kalzium-Antagonisten (CCB) therapiert werden können (s. Kap. 1.1.5) [13].

1.1.5 Therapie

Die im Folgenden genannten Therapieformen betreffen insbesondere die PAH (Gruppe 1 nach der überarbeiteten WHO-Klassifikation). Für die Gruppen 2 und 3 steht (bisher) die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund [3,5,10,11]. Die CTEPH (Gruppe 4) nimmt eine Sonderstellung in der Therapie ein. Bei dieser Form kann sich die pulmonale Hypertonie auf dem Boden einer einzelnen oder rezidivierenden

Thromboembolie entwickeln [12]. Eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) stellt hier Form einen potentiell kurativen Therapieansatz dar. Durch dieses Verfahren wird organisiertes Thrombusmaterial aus den betroffenen Pulmonalarterien operativ entfernt [12,27,28].

Für die Therapie der PAH existieren sowohl unspezifische als auch spezifische Medikamente. Diuretika sind bei Patienten mit klinischen Zeichen der Rechtsherzbelastung (obere Einflussstauung, Aszites, periphere Ödeme etc.) indiziert, um eine Volumenbelastung des rechten Herzens zu reduzieren [3,29-31].

Orale Antikoagulation (z.B. mit Phenprocoumon) wird gemäß deutscher Leitlinie mit einem Ziel-INR von 2,0 – 3,0 empfohlen, u.a. weil bei IPAH-Patienten postmortem eine erhöhte Prävalenz von vaskulären thrombotischen Defekten gefunden wurde oder eine Thromboseprophylaxe aufgrund möglicher Immobilisation notwendig ist. Es muss aber vor der Verordnung von oralen Antikoagulanzen zwischen dem Risiko einer Hyperkoagulation auf der einen Seite und einem erhöhten Blutungsrisiko bei einigen Formen der PH abgewogen werden. Speziell bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom (s. Kap. 1.2.1) sollte aufgrund der Blutungsneigung (Störungen im Gerinnungsstatus und begleitende Thrombozytopenie) die Indikation für eine Antikoagulation sehr streng gestellt werden [3,30].

Für die Substitution von Sauerstoff gibt es keine evidenzbasierten Daten. Sowohl die europäischen wie auch die deutschen Leitlinien orientieren sich bei ihren Empfehlungen weitgehend an denen für Patienten mit COPD. Demnach ist bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck <60 mmHg in Ruhe eine Langzeitsauerstofftherapie einzuleiten [3,30].

Generell werden jährliche Influenza- und einmalig eine Pneumokokkenimpfung (Wiederholungsimpfungen im Abstand von 5 Jahren sollten nur bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion und bei chronischen Nierenkrankheiten erfolgen) sowie eine frühzeitige antibiotische Therapie von Infekten empfohlen [3,30,31].

Die gezielte Therapie der PAH erfolgt mit Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffklassen. Kalzium-Antagonisten (z.B. Amlodipin, Diltiazem) sind für I/HPAH-Patienten empfohlen, die die sogenannten Responderkriterien erfüllen. Hierfür muss bei einer Vasoreagibilitätstestung mit 20-40 ppm inhaliertem Stickstoffmonoxid während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung der mPAP um 10 mmHg und unter 40 mmHg

fallen und das HZV sich normalisieren oder deutlich verbessern. Diese Kriterien erfüllen ca. 10% aller I/HPAH-Patienten [3,30,31].

Prostanoide können aufgrund einer vasodilatierenden Wirkung therapeutisch verordnet werden. In Deutschland wird u.a. das inhalativ applizierbare Iloprost eingesetzt. Als Alternative existieren Iloprost i.v., Epoprostenol i.v. und Treprostinil s.c. Alle werden ab dem Stadium III empfohlen [1,3,32,33].

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) wie Sildenafil wirken über eine Hemmung des Abbaus von cGMP und führen somit zu einer Vasodilatation. Es ist eines der am häufigsten eingesetzten Medikamente. Ursprünglich ist der Wirkstoff gegen erektile Dysfunktion entwickelt und als Viagra vertrieben worden. Für die PAH ist es unter dem Handelsnamen Revatio zugelassen. Als Alternative zu Sildenafil ist auch Tadalafil in Deutschland für die PAH zugelassen [29,30,34,35].

Der Wirkstoff Riociguat stimuliert die lösliche Guanylatcyclase, die das cGMP herstellt, und führt bei Abwesenheit von NO zu einer Vasodilatation. Es scheint dadurch zu einer Verbesserung hämodynamischer Parameter und der Gehstrecke im Sechsen-Minuten-Gehtest (6MWT) zu kommen [30].

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) führen über eine Blockade der ET_A- bzw. ET_B-Rezeptoren ebenfalls zu einer Vasodilatation. Diese Medikamente wirken jedoch hepatotoxisch. Eine regelmäßige Kontrolle der Leber-Transaminasen ist daher vorgeschrieben. In Deutschland sind Ambrisentan und Bosentan zugelassen. Macitentan wird als Weiterentwicklung zur Zeit klinisch getestet [3,30,36,37].

Da die PAH ursächlich nicht heilbar ist und die Therapieziele bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Monotherapie nicht erreicht werden, hat eine Kombination der oben beschriebenen Medikamente weite Verbreitung gefunden [3,29-31].

Für die Zukunft sind Medikamente mit neuen Therapieansätzen in der Entwicklung. Der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib scheint antiproliferativ zu wirken und das Remodeling der Pulmonalgefäße zu verhindern oder rückgängig zu machen. Auf diese Weise kann der PVR gesenkt werden [38].

Teguride, Antagonisten der Serotoninrezeptoren 5HT-2a und -2b, besitzen vermutlich antiproliferative und antifibrotische Eigenschaften und fördern wahrscheinlich sogar reverse-Remodeling-Prozesse [31,39].

Aufgrund des Themas der vorliegenden Arbeit sei noch gesondert die Ballonatrioseptostomie (BAS) erwähnt. Bei einer Septostomie wird operativ ein Rechts-

Links-Shunt auf Vorhofebene herbeigeführt. Über diesen Shunt kann es zu einer Überlaufreaktion von Blutvolumen vom rechten Herzen zum linken kommen. Der rechte Ventrikel wird dadurch druckentlastet und die Nachlast sowie Ejektionsfraktion des linken Ventrikels verbessert [40]. Dieser Shunt senkt den RAP und steigert den kardialen Index (CI). Als Folge verbessert sich die Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest und die Prognose insbesondere in Kombination mit einer Pharmakotherapie [28]. Dieser Benefit wird durch einen vergleichbaren Mechanismus erreicht, mit dem auch ein Überlebensvorteil von Patienten mit Eisenmenger-Syndrom sowie PH-Patienten mit einem PFO begründet wird (ausführliche Darstellung in Kap 1.2.4) [41,42]. Die Mortalität der Maßnahme beträgt allerdings bis zu 30% [30]. Sie sollte daher nur als ultima ratio in besonders schweren Fällen nach Scheitern einer maximalen Pharmakotherapie, bei Persistieren von rechtsventrikulärer Dysfunktion bei kompensierter Rechtsherzfunktion (RAP <15 mmHg, kein Perikarderguss), einer Herzinsuffizienz in WHO-FC IV (Funktionsklasse nach der Weltgesundheitsorganisation, s.u.), rezidivierenden Synkopen, beim Fehlen von anderen Therapieoptionen oder als Überbrückungsmaßnahme für eine Herz-Lungen- oder bilateralen Lungentransplantation von spezialisierten Zentren eingesetzt werden [28]. Zu vermeiden ist gemäß europäischer Leitlinien eine Septostomie bei medikamentös behandelten stabilen Patienten und bei dekompensiertem Rechtsherzversagen mit einem RAP >20 mmHg und Sauerstoffsättigung <80 % unter Raumluft) [3].

Eine bilaterale Lungentransplantation oder Herz-Lungen-Transplantation ist eine letzte Möglichkeit für wenige Patienten, bei denen eine Pharmakotherapie versagt hat oder der klinische Verlauf nicht positiv beeinflusst werden kann [28-30]. Die Lebensqualität und Belastbarkeit können mit einer Transplantation signifikant verbessert werden. Die 3-Monatsüberlebensrate von transplantierten PAH-Patienten ist allerdings die niedrigste verglichen mit allen lungentransplantierten Patienten. Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten sind wiederum vergleichbar [28].

1.1.6 Prognose

Trotz aller Fortschritte in der Erkenntnis der Pathogenese und Therapie gilt die pulmonale Hypertonie – mit Ausnahme der PEA bei der CTEPH oder einer Lungentransplantation – als unheilbar [3,30,39].

Die mediane Überlebensrate der IPAH beträgt ohne Therapie nach Diagnosestellung 2,8 Jahre [1,43]. Das kumulative Überleben wird in einer Studie aus den 1980er Jahren aus den USA ein Jahr nach Diagnosestellung mit ca. 70%, nach drei Jahren mit ca. 50% und nach fünf Jahren nur noch mit ca. 30% angegeben [43]. Allein in den USA sind im Jahr 2002 ca. 800.000 Menschen wegen einer pulmonalen Hypertonie im Krankenhaus behandelt worden, von denen 15.600 Menschen starben [44,45].

Die Mortalität unter den verschiedenen Gruppen und Subgruppen ist sehr unterschiedlich. Patienten mit einer CTEPH haben die beste Prognose, gefolgt von Patienten mit einer PAH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers und Patienten mit einer IPAH. Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie aufgrund einer Sklerodermie und Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusive Erkrankung haben die höchste Mortalität [17].

Es gibt verschiedene diagnostische Parameter, die zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden können. Sehr wichtig ist die Schweregradeinteilung in Funktionsklassen, angelehnt an die New York Heart Association (NYHA) und auf der Weltkonferenz für PH in Evian 1998 für die pulmonale Hypertonie modifiziert und kategorisiert in WHO-FC I-IV. Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie in WHO-FC I und II überleben ohne Therapie im Mittel fünf Jahre, in WHO-FC III zwei bis drei Jahre und in WHO-FC IV im statistischen Durchschnitt nur noch ein halbes Jahr [17,43,46]. Die vier Definitionen der einzelnen WHO-Klassen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2. Funktionelle Klassifikation der WHO für die pulmonale Hypertonie

Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität.
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe.
Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe.
Klasse IV	Keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführbar. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz.

WHO: Weltgesundheitsorganisation, erstellt nach [1]

Die bewältigte Länge der Gehstrecke im 6MWT ermöglicht ebenfalls eine prognostische Einschätzung [17]. Eine Gehstrecke <330m gilt als schlechte Prognose [47]; das Mortalitätsrisiko steigt bei einem solchen Ergebnis um das 2,4fache [48]. Das Resultat des 6MWT korreliert mit der WHO-Klassifikation, dem PVR sowie der gemischtvenöse Sättigung (gvSO₂) in allen Formen der PAH [2].

Zudem haben mPAP, RAP >20 mmHg, kardialer Index (CI) <2 l/min×m², rechtsventrikuläre enddiastolische Druck und gvSO₂ einen prädiktiven Wert. Im späten Stadium der pulmonalen Hypertonie muss selbst ein Abfall des mPAP als schlechtes Zeichen gewertet werden, wenn er aufgrund einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Pumpfunktion entstanden ist [46].

Sogar eine Hyponatriämie mit Werten von Na⁺ ≤136 mmol/l beeinflusst die Prognose ungünstig. Patienten mit einem Natriummangel und PAH werden in höhere WHO-Klassen eingestuft, haben vermehrt periphere Ödeme, eine höhere Hospitalisierungsrate und einen höheren RAP [1,49].

Ein erhöhtes brain natriuretic peptide (BNP) zeigt ebenso einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf an. Dieses Hormon der Vorhöfe dient als Marker einer Herzinsuffizienz und korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Allerdings kann es bei einer manifesten PAH im Normbereich liegen und dann nicht als prognostischer Parameter geeignet sein [1].

Abschließend sei noch die prognostische Relevanz einer Hypokapnie erwähnt. PAH-Patienten mit einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) <32 mmHg haben einer deutschen Studie aus dem Jahr 2007 nach eine deutlich schlechtere Prognose als solche mit einem PaCO₂ >32 mmHg. Eine Hypokapnie entsteht infolge einer milden Hyperventilation, die wiederum ein Kompensationsmechanismus der schlechten Oxygenierung aufgrund der Herzinsuffizienz ist (Erhöhung der Sauerstoffzufuhr bei verringerter Herzleistung). So spiegelt der PaCO₂ indirekt das Ausmaß der Erkrankung wider. In Übereinstimmung dazu konnte auch eine signifikante Korrelation zwischen dem PaCO₂ sowie HZV und Lungenventilation gefunden werden [50].

es existiert ein physiologischer Hochdruck in den Lungengefäßen. Daraus resultiert ein hoher Widerstand im Lungenkreislauf (Lunge nicht entfaltet und hypoxische Vasokonstriktion). Der Widerstand im Körperkreislauf ist hingegen niedrig (Plazenta!). Wegen des hohen Drucks in der Lungenstrombahn dominiert am Herzen ein Rechts-Links-Shunt über das offene Foramen ovale sowie den Ductus arteriosus Botalli. Das Blut der Vena cava inferior wird über die Valvula venae cavae inferioris (Eustachische Klappe) über das PFO in den linken Vorhof geleitet. Das Blut der Vena cava superior gelangt durch die Pulmonalarterie über den Ductus arteriosus Botalli direkt in die Aorta. Zum Gasaustausch kommt es daher nicht über die Lungen, sondern allein über die Plazenta [52-54].

Perinatal werden bei der ersten Atmung die Lungen entfaltet, ventiliert und perfundiert. Der alveoläre PaO_2 steigt dadurch an, sodass sich die Lungendurchblutung erhöht und der Druck im pulmonalen Kreislauf sinkt; der systemische Gefäßwiderstand (SVR) hingegen steigt durch die Abnabelung an [53]. Im PFO sowie Ductus arteriosus Botalli kommt es daher zu einer physiologischen Druckumkehr, wodurch die Shunts sich normalerweise kurz nach der Geburt verschließen. Indem der RAP abfällt und der Druck im linken Vorhof höher ansteigt als im rechten, schlägt das Septum primum von links über das offene Foramen ovale. Dadurch wird die Öffnung funktionell verschlossen, d.h. es ist nur bei bestimmten Druckverhältnissen, Strömungseigenschaften des Blutes oder anderen hämodynamischen Bedingungen offen. Beide Herzhälften sind dann hämodynamisch komplett voneinander getrennt, der Kreislauf parallel geschaltet. Der Gasaustausch findet vollständig über das Lungengewebe statt [52-54].

Die Vorhofsepten verwachsen innerhalb des ersten Lebensjahres vollständig. Geschieht dies nicht, persistiert das Foramen ovale. Dies ist je nach Literatur und Untersuchungsmethode bei 20-35% der gesunden Bevölkerung der Fall [55-57].

Über die Ätiologie des unvollständigen Verschlusses ist wenig bekannt. Als eine von mehreren möglichen Ursachen für ein (besonders großes) persistierendes Foramen ovale wird eine Mutation im T-box transcription factor (TBX20) diskutiert [58].

In den meisten Fällen handelt es sich bei einem PFO um nicht mehr als eine sondengroße Öffnung, d.h. diese könnte z.B. postmortem oder intraoperativ mit einer Kathetersonde passiert werden. Bei einer Minderheit der Patienten besteht eine 2 bis 5

mm große Öffnung. Hierbei ist ein größerer Anteil des Klappenventils vom Limbus der Fossa ovalis abgetrennt [52,59].

1.2.2 Pathophysiologie

Ein PFO hat hämodynamisch bei Gesunden in der Regel keine Bedeutung. Krankhaft werden kardiale Shunts nur ab einem bestimmten Shuntvolumen in Abhängigkeit von der Shuntrichtung. Diese hängen prinzipiell von der Querschnittsfläche der Shuntöffnung und der Druckdifferenz zwischen den kurzgeschlossenen Gefäßräumen ab. Ist die Öffnung relativ klein, sind diese beiden Faktoren primär bestimmend. Ist der Shunt zwischen funktionell ähnlichen Gefäßräumen (z.B. beide Vorhöfe) hingegen großflächig, kommt es (fast) zum Druckausgleich. Dann werden die Abflusswiderstände aus den kurzgeschlossenen Räumen sowie die Compliance (Volumendehnbarkeit) für Shuntvolumen und -richtung bestimmend [52-54].

Bei physiologischen Druckverhältnissen bleibt das persistierende Foramen ovale im Sinne eines Ventilmechanismus funktionell verschlossen. Dadurch ist nur ein Rechts-Links-Shunt möglich [53,54].

Umgekehrt muss für einen Rechts-Links-Shunt der Blutfluss aus den Hohlvenen direkt auf die Öffnung gerichtet sein, der RAP oder PVR (Ausflusswiderstand!) passager oder permanent erhöht sein oder infolge einer Rechtsherzhypertrophie die rechtsventrikuläre Compliance stark abnehmen. Dies kann bei einem Valsalva-Manöver (z.B. beim Husten, Stuhlgang, Miktion, bei körperlicher Belastung, während eines Tauchganges etc.), einer akuten Lungenembolie oder bei einer pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale chronicum der Fall sein [56,60].

Durch den Rechts-Links-Shunt kann es ebenfalls zu einer Entsättigung des Hämoglobins (Hb) in den Arterien des Systemkreislaufes kommen. Das wenig oxygenierte venöse Blut wird mit dem oxygenierten arteriellem vermischt. Hieraus ergibt sich eine mögliche klinische Relevanz des PFO. Kommt es zu einer Desaturation, imponiert klinisch eine Hypoxämie, deren Ursache im klinischen Alltag nur selten auf ein PFO zurückgeführt wird. Je nach Ausmaß der Hypoxämie kann dann ein Verschluss des PFO indiziert sein [61]. Weitere klinisch relevante Aspekte sind in Kap. 1.2.4 und 1.2.5 aufgeführt.

Vom persistierenden Foramen ovale sind die Vorhofseptumdefekte im engeren Sinne abzugrenzen, die selbst bei ansonsten Gesunden hämodynamisch von Bedeutung sind. Hierzu zählen die präatrikuspidalen atrialen Septumdefekte I und II (ASD), die eine

weite Kommunikation zwischen beiden Vorhöfen ermöglichen. Über ein ASD ist ein permanenter Shunt mit Überwiegen eines Links-Rechts-Shunts sogar in Ruhe möglich. Bei einem VSD liegt der Fehler posttrikusspidal auf Ebene der Ventrikel. Ein großflächiger VSD verursacht initial gewöhnlich einen Links-Rechts-Shunt, weil der hoch dehbare rechte Ventrikel der diastolischen Füllung weniger Widerstand entgegensetzt und daher mehr Volumen aufnimmt als der linke. Erst wenn diese Belastung zu einer Rechtsherzhypertrophie geführt hat, reduziert sich die Compliance der rechten Kammer, sodass es zu einer Shuntverminderung bzw. sogar zur Shuntumkehr kommen kann. Dann wird von einer Eisenmenger-Reaktion gesprochen (benannt nach dem österreichischen Arzt Victor Eisenmenger). Es entsteht eine große nicht restriktive Kommunikation zwischen pulmonalem und systemischem Kreislauf [64,65].

Eine Eisenmenger-Reaktion entsteht vor allem durch posttrikusspidale Defekte. Patienten mit großen prätrikusspidalen Defekten wie z.B. einem ASD entwickeln selten ein Eisenmenger-Syndrom, weil bei einer atrialen Kommunikation auch hier die Shuntmenge vom Verhältnis der links- zu rechtsventrikulären Compliance abhängig ist. Diese ist bei einem gesunden Neugeborenen in der rechten Kammer aufgrund der dünnen Wand höher als in der linken, sodass ein Links-Rechts-Shunt wahrscheinlicher ist. Die Compliance eines hypertrophen rechten Herzens des neugeborenen Patienten mit persistierender PH ist jedoch in der Regel weniger stark ausgeprägt, sodass ein Rechts-Links-Shunt möglich ist [14,62,63].

1.2.3 Diagnostik

In der Klinik werden routinemäßig zwei verschiedene gering invasive diagnostische Methoden eingesetzt: die kontrastmittelgestützte transösophageale Echokardiographie (TEE) und die kontrastmittelgestützte transkraniale Dopplersonographie (TCD) (s. Kap. 2.3). Die Detektion eines PFO mittels *transthorakaler* Echokardiographie wird nicht empfohlen, weil diese Methode lediglich eine Sensitivität von ungefähr 60% hat und damit der TEE unterlegen ist [64]. Um die Sensitivität zu erhöhen, wird sowohl bei der TEE als auch der TCD ein Valsalva-Manöver durchgeführt [52,65]. Hierbei muss der Patient nach tiefer Inspiration die Luft gegen seine geschlossene Glottis pressen. Dadurch wird der intrathorakale Druck erhöht, was einen Rückstau von venösem Blut in periphere Venen zur Folge hat. Nach Beendigung des Manövers fließt das Blut „schwallartig“ in den rechten Vorhof. Der Druck im rechten Vorhof erreicht Werte, die

den Druck des linken Vorhofes überschreiten, sodass es durch ein PFO unter Umgehung der Lunge zu einem Rechts-Links-Shunt kommen kann [66]. Beide Verfahren müssen als komplementär betrachtet werden, sie bieten jeweils Vor- und Nachteile. Gegenwärtig wird die TEE als Goldstandard betrachtet, andere Autoren bevorzugen jedoch die transkranielle Methode [65,67]. Da in den letzten Jahren die Vorhofseptumanomalien, wie ein Vorhofseptumaneurysma oder eine hypermobile Vorhofseptum, als pathogene Faktoren identifiziert wurden, ist die TEE diesbezüglich im Vorteil. Nachteilig dagegen ist die bei der Durchführung der transösophagealen Echokardiographie häufig erforderliche Sedierung des Patienten. Dadurch ist die Mitarbeit des Patienten bei der Durchführung des Valsalva-Manövers eingeschränkt. Dies spielt bei der TCD keine Rolle. Zudem besteht bei der transkraniellen Methode die Möglichkeit weitere Shunts im Gefäßsystem zu detektieren. Dahingegen ist sie gegenüber variablen Untersuchungsbedingungen mit einer größeren Ergebnisvarianz empfindlich [65,68]. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, sollte diese Untersuchung unter strikt standardisierten Bedingungen erfolgen. Eine Übereinkunft über die Durchführung der Prozedur wurde beim Konsensustreffens im Rahmen des vierten Kongress der European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics in Venedig im April 1999 vorgenommen. Folgende standardisierte Aspekte wurden vereinbart [69]:

- Der Patient sollte einen großlumigen venösen Zugang in eine Kubitalvene gelegt bekommen.
- Der Patient sollte sich während der Untersuchung in Rückenlage befinden.
- Es sollte eine A. cerebri media (ACM) farbduplex-sonographisch eingestellt werden.
- Es sollte ein standardisiertes Kontrastmittel, z.B. Echovist, eingesetzt und dieses als Bolus appliziert werden.
- Falls unter Ruhebedingung keine Mikroemboliesignale (MES, s.u.) detektiert werden können, sollte die Untersuchung mit Valsalva-Manöver wiederholt werden.
- Das Kontrastmittel sollte dann fünf Sekunden vor dem Valsalva-Manöver gegeben werden.
- Das Valsalva-Manöver sollte höchstens zehn Sekunden anhalten.

- Der Patient sollte das Valsalva-Manöver auf Anweisung des Untersuchers beginnen.
- Der Zeitpunkt des ersten Auftretens von MES sollte notiert werden und die Anzahl der MES gemäß einer vierstufigen Kategorisierung eingeteilt werden:
 1. Keine MES
 2. 1-10 MES
 3. >10 MES, aber kein Schauer
 4. Schauer (so zahlreiche MES, dass einzelne MES nicht mehr differenziert werden können).
- Das Ergebnis sollte sowohl für die Ruhebedingung als auch unter Valsalva-Manöver dokumentiert werden.

Zusammenfassend werden von den meisten Autoren die TCD und TEE als gleichwertig zur Diagnose des PFO und in der klinischen Anwendung als komplementär betrachtet. Mit beiden Methoden kann die Größe des Shuntvolumens qualitativ anhand von MES abgeschätzt werden [70].

Die einzige sichere Methode zum intravitalen Nachweis eines persistierenden Foramen ovale ist eine intraoperative Inspektion der Fossa ovalis [52,53].

1.2.4 Klinische Relevanz des persistierenden Foramen ovale

Seit Jahrzehnten wird in der Fachwelt über die Rolle eines persistierenden Foramen ovale bei einem kryptogenen Schlaganfall, d.h. einem ischämischen Hirninfarkt ohne eine anderweitig erkennbare Ursache, diskutiert. Hierbei wurde die Hypothese einer paradoxen Embolie postuliert. Es wird angenommen, dass ein mobilisierter Thrombus im venösen Schenkel des großen Kreislaufes durch einen Rechts-Links-Shunt über ein PFO in den arteriellen Schenkel gelangt und so eine Hirnembolie verursacht [71]. Eine erhöhte Prävalenz eines persistierenden Foramen ovale bei Patienten mit rezidivierenden Schlaganfällen gegenüber der Normalbevölkerung legt diesen Zusammenhang nahe. Umgekehrt haben Patienten mit einem PFO häufiger Schlaganfälle als Patienten ohne dieses. Die Größe des Shuntvolumens korreliert dabei offenbar mit dem Risiko einen Hirninfarkt zu erleiden [71]. Dennoch liegt das Risiko, an einen (rezidivierenden) Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke zu erkranken bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale nur um das 1,1fache über

dem Risiko von Patienten ohne PFO [72]. Ein operativer oder interventioneller Verschluss des PFO nach erlittenem Schlaganfall ist wegen des geringen Rezidivrisikos und aufgrund des interventionellen Risikos genau abzuwägen. Es zeichnet sich jedoch ab, dass ein Verschluss der reinen medikamentösen Therapie nicht überlegen ist [73]. Postoperativ muss immer auch ein erhöhtes Endokarditis-Risiko bedacht werden; entsprechend wird eine Endokarditis-Prophylaxe für sechs Monate nach operativen Verschluss des PFO empfohlen [71,72]. Desweiteren sollte Wochen nach einem Schlaganfall erneut eine Untersuchung auf ein PFO erfolgen, da beobachtet werden konnte, dass das Shuntvolumen über ein Foramen ovale *ohne* Therapie kleiner wird oder sogar nicht mehr nachweisbar ist [74].

Ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht offensichtlich bei einem zusätzlich vorhandenem atrialen Septumaneurysma (ASA). Dieses ist eine Auswölbung des interatrialen Septums von mindestens 11 mm in den linken oder rechten Vorhof. Sogar ein ASA alleine ist mit einem erhöhtem Schlaganfallrisiko verbunden [52]. Die Prävalenz eines ASA bei Patienten mit einem kryptogenen Hirninfarkt in der Krankengeschichte liegt mit ca. 39% deutlich höher als in der Normalbevölkerung mit ca. 8% [66,75]. Ein solches Aneurysma kommt in 2/3 der Fälle in Kombination mit einem PFO vor, in 1/3 mit einem ASD. Unabhängig von den vermuteten Pathomechanismen ist ein septales Aneurysma mit einer erhöhten Rate von kardialen Arrhythmien mit konsekutiver lokaler Bildung von thrombotischem Material vergesellschaftet [75]. Ein interventioneller Verschluss oder lediglich eine konservative aggregationshemmende Therapie eines ASA muss dann individuell erörtert werden. Einstimmige Empfehlungen existieren derzeit nicht [71,75].

Ebenso wie eine paradoxe Embolie einen Schlaganfall auslösen kann, kann diese auch eine peripher-arterielle Embolie verursachen. Ein Schlaganfall ist jedoch deutlich häufiger. Pathophysiologisch wird beim angenommenen Mechanismus der paradoxen Embolie davon ausgegangen, dass Thromben in den Venen durch ein PFO in das arterielle System gelangen [76,77].

Eine Lungenembolie kann akut den pulmonalen Gefäßwiderstand wie auch den rechtsventrikulären und rechtsatrialen Druck erhöhen. Im Falle eines funktionell verschlossenen Foramen ovale können diese veränderten Druck- und Widerstandsverhältnisse das PFO öffnen, sodass ein Rechts-Links-Shunt entsteht. In dieser Situation können in der TEE im rechten Vorhof, im PFO und in der V. cava

inferior frei schwebende Thromben sichtbar sein [78]. Dadurch steigt das Risiko eines kryptogenen Schlaganfalls auf das Fünffache (im Vergleich zu Patienten ohne PFO) [77]. Nach erfolgreicher systemischer Thrombolyse und Normalisierung der Druckverhältnisse sowohl in den Lungen wie auch im rechten Herzen kann die initiale Situation wieder hergestellt werden. Das PFO ist dann erneut funktionell verschlossen, die Gefahr einer paradoxen Embolie ist dadurch gebannt.

Andererseits kann das PFO bei erhöhtem PAP einen günstige Effekt haben. Nach der Öffnung eines PFO durch Anstieg der Widerstandsverhältnisse kann es nämlich durch eine Druckentlastung im Sinne eines „Pop-Off“-Ventil ein akutes Rechtsherzversagen verhindern. In dieser Situation ist es denkbar, dass über den induzierten Rechts-Links-Shunt Volumen in die linke Kammer gelangt, so das Schlagvolumen erhöht und ein „low cardiac output“, d.h. ein Linksherzversagen, verhindert wird [79].

Dass ein akuter Anstieg des PVR zu einer Öffnung eines PFO führen kann, zeigten auch Huang et al. bei der Implantierung von ventrikulären Unterstützungssystemen („Kunstherz“) [80]. Bei diesen Untersuchungen wurden Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ein Gerät eingesetzt, das die Entleerung der Herzkammern unterstützt. Intraoperativ führten die Autoren der Studie zum sicheren Ausschlusses eines PFO nach Verlegung eines Bypasses einen Verschluss der Pulmonalarterie durch. Der akute Anstieg des PVR verursachte dann bei mehreren Patienten eine im TEE sichtbare Öffnung des PFO, selbst bei solchen, bei denen präoperativ kein kardialer Shunt nachweisbar war. Dies zeigt, dass ein plötzlicher maximaler Anstieg des PVR ein PFO demaskieren kann. Der gleiche Pathomechanismus spielt auch im oben dargestellten Fall einer Lungenembolie die entscheidende Rolle hinsichtlich der Öffnung eines zuvor funktionell verschlossenen Foramen ovale.

Ein relevanter Nachteil ist ein PFO für Patienten mit einer COPD. Bei dieser Lungenerkrankung kommt es durch die irreversiblen Veränderungen sowohl in den Bronchien wie auch in den Lungengefäßen u.a. zu einer Verminderung des alveolären Gasaustausches und somit zu einer Hypoxämie. Ein PFO führt wie oben dargestellt ebenso zu einer Hypoxämie. Findet sich bei einem Patienten mit COPD ein PFO, hat dieser ggf. niedrigere PaO_2 -Werte und eine niedrigere Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Dies kann sich klinisch in höheren Dyspnoe-Scores und kürzeren Distanzen im 6MWT zeigen [81].

Auch in der Tauchmedizin kann ein persistierendes Foramen ovale medizinisch bedeutsam sein. Die häufigste Komplikation eines Tauchganges stellt die Caissonkrankheit mit neurologischen, vestibulären und kardiopulmonalen Symptomen dar [82]. Durch das Tauchen mit Pressluft wird das Inertgas Stickstoff, also ein Gas, das nicht am Gasaustausch im Menschen beteiligt ist, als Gasbläschen von verschiedenen Körpergeweben in Abhängigkeit vom Umgebungsdruck aufgenommen (physikalisches Gesetz nach Henry und Dalton). Der Stickstoff kann nur über die Atmung eliminiert werden; die Lungen dienen dabei als ein wirksamer Filter für alle gasförmigen Partikel. Wenn ein Taucher beim Auftauchen festgelegte Regeln und Zeiten einhält, kann der Stickstoff über die Lungen abgeatmet werden, bevor die Gasbläschen pathophysiologisch bedeutsam werden. Letztes kann nur dann eintreten, wenn die Blasenmenge eine kritische Konzentration überschreitet oder die Lungen nicht als Filter wirken können. Eine Umgehung der Lungen ist bei Vorliegen eines PFO möglich. Durch ein Valsalva-Manöver kann ein Rechts-Links-Shunt über das Foramen ovale induziert werden; dafür reicht schon ein Druckausgleichsversuch über das Mittelohr aus. Gasbläschen können so unter Umgehung der Lungen in arterielle Gefäße des großen Blutkreislaufes ähnlich der paradoxen Embolie in die zerebralen Gefäße gelangen. Das Gehirn kann dadurch irreversiblen Schaden nehmen [51,83]. Gleiches gilt für alle anderen Organe bei *peripheren* Luftembolien. Die statistische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren Dekompressionskrankheit bei persistierendem Foramen ovale liegt bei ca. 1/2000 Tauchgängen [84,85].

Eine Dekompressionskrankheit kann nicht nur beim Auftauchen zur Komplikation werden, sondern auch im Weltall. Ein Astronaut, der z.B. für Wartungsarbeiten an der Internationalen Raumstation einen Weltraumspaziergang unternehmen muss, trägt hierfür einen speziellen Raumanzug. Dieser muss einerseits flexibel genug sein, sodass ein Astronaut Reparaturarbeiten in der Schwerelosigkeit durchführen kann, andererseits muss eine ausreichende Oxygenierung der Alveolen gewährleistet sein. Raumanzüge US-amerikanischer Herstellung bauen daher einen Umgebungsdruck von ca. 222 mmHg auf, die russischer Fabrikation einen Umgebungsdruck von ca. 290 mmHg. Der Luftdruck in der Internationalen Raumstation, in einem Space Shuttle oder einer Sojus-Kapsel beträgt allerdings nahezu den auf der Erde herrschenden Druck von 760 mmHg. Bevor ein Astronaut ein Raumschiff verlassen will, muss er sich in einer Druckkammer, in der der Umgebungsdruck sukzessive abnimmt, ähnlich wie ein Taucher beim

Auftauchen für eine bestimmte Zeit aufhalten, um eine Dekompression zu vermeiden. Die Weltraumagenturen weltweit trainieren solch eine Situation auf der Erde mehrmals mit jedem Astronauten. Dabei ist es schon häufiger zu einer schweren Caissonkrankheit gekommen. Bei der darauffolgenden Untersuchung wurde auch hier eine erhöht Prävalenz eines PFO gefunden [59].

In den letzten Jahren wurde auch ein Zusammenhang zwischen Migräne und PFO diskutiert, ohne dass ein direkter Beleg eines Zusammenhangs erbracht werden konnte. Ursächlich für die Entstehung der Migräne wurden der Übertritt zirkulierender neurohumoraler Faktoren (z.B. Serotonin), welche normalerweise in den Lungen abgebaut werden, über ein PFO vermutet [86]. Dabei scheint die Größe des Shuntvolumens mit der Prävalenz der Migräne zu korrelieren. Eine Verbesserung der Migräne durch therapeutische Maßnahmen zum Verschluss eines PFO konnte nicht belegt werden [87].

1.2.5 Therapie

Ein persistierendes Foramen ovale kann operativ oder mittels Kathetertechnik interventionell verschlossen werden. Indiziert ist der Verschluss bei Vorliegen eines symptomatischen PFO, langen tunnelartigen und/oder großem Foramen ovale, eines interatrialen Septumaneurysma und spontanem Echokontrastpassage vom rechten in den linken Vorhof. Weitere klinische Indikationen sind

- (rezidivierendes) unklares neurologisches Ereignis
- Rezidivereignis unter oraler Antikoagulation.
- Kontraindikation für orale Antikoagulation
- Migräne mit Aura
- (Berufs-)Taucher nach Dekompressionsunfall mit neurologischem Ereignis

Für das interventionelle Verfahren (Schirmchenverschluss) stehen zahlreiche Systeme zur Verfügung. Es gelingt in 98% der Fälle und gilt als kostengünstiger und komplikationsärmer als eine konventionelle Operation [88]. Für Details der Therapie eines PFO sei auf die Fachliteratur verwiesen.

1.2.6 Das persistierende Foramen ovale bei pulmonaler Hypertonie

Ähnlich wie Lungenembolien akut über eine Erhöhung der Druckverhältnisse in den Lungen und im rechten Herzen zu einer Öffnung eines zuvor funktionell verschlossenen PFO führen können, so kann eine pulmonale Hypertonie über den gleichen

Mechanismus ebenfalls zu einer Öffnung des PFO führen bzw. gegenteilig eine Behandlung einer PH eine Schließung bewirken. So wurde in einem klinischen Fall bei einer Patientin die Entstehung eines Rechts-Links-Shunts über ein PFO durch eine PH in Assoziation mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom beobachtet. Ähnliches wurde früher auch schon bei einem Cor pulmonale, Rechtsherzinfarkt oder Pneumonektomie berichtet [89]. In einem anderen klinischen Fall wurde hingegen beobachtet, dass die Behandlung einer PAH-Patientin mit Sildenafil durch Abfall der pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnisse zu einem Verschwinden eines zuvor bestehenden Rechts-Links-Shunts über ein PFO geführt hat [90].

In einem dritten Fall wurde bei einer Patientin mit schwerer PH und bekanntem PFO die Entstehung einer schweren Hypoxämie beobachtet. Hier kam es nach Therapie mit Dihydralazin zur systemischen Vasodilatation zu einem starken Abfall der SO_2 und Herzversagen [91].

Hinter diesen klinischen Beobachtungen stecken verschiedene (patho)physiologische Mechanismen. Zum einen nimmt ein Rechts-Links-Shunt zu, sobald der RAP größer wird als der LAP, der PVR ansteigt oder die rechtsventrikuläre Compliance infolge einer Rechtsherzhypertrophie nach chronischer Druckbelastung abnimmt. Es folgt eine zunehmende Hypoxämie mit Zyanose, weil das ungesättigte Blut in den Systemkreislauf gelangt. Im umgekehrten Sinne kann dann ein Abfall des RAP oder PVR die Shuntrichtung verändern. Das Shuntausmaß ist dann unbedeutend, ggf. überwiegt sogar ein Links-Rechts-Shunt. Das Blut folgt dabei stets dem Weg des geringsten Widerstandes.

Des Weiteren kann wie im dritten Fall beobachtet ein Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes z.B. durch eine medikamentöse Vasodilatation zu einem vermehrten venösen Rückstrom führen, eine Zunahme der Druckverhältnisse im rechten Vorhof verursachen und einen Rechts-Links-Shunt vergrößern, während die Druckverhältnisse im Lungenkreislauf nahezu konstant bleiben. Es entsteht auch dann eine Hypoxämie.

Im dritten Fall ist aber auch noch ein zweiter Mechanismus entscheidend für die Desaturation des Hämoglobins. Die Vasodilatation wirkt nicht nur auf die Gefäße im System-, sondern auch auf die im Lungenkreislauf. Es folgt ein leichter Abfall des PVR, der zwar für einen kardialen Shunt nicht relevant ist, aber eine Perfusion nicht belüftete Lungenareale herbeiführt. Damit ist der Autoregulationsmechanismus über die hypoxieinduzierte Vasokonstriktion teilweise ausgehebelt. Der Gasaustausch wird

ineffizient, weil an diesen Bereichen der Lungen keine Diffusion zwischen dem Blutstrom und den sauerstoffarmen Alveolen stattfindet (funktionelle pulmonale Shunts). Dadurch wird die Hypoxämie verstärkt. Ein pulmonal und kardial gesunder Patient könnte diese mit einer Zunahme des HZV kompensieren, doch einem schwerkranken PH-Patienten mit einer Rechtsherzinsuffizienz, der zusätzlich einen Hypoxämie-induzierenden Rechts-Links-Shunt hat, drohen schwere Komplikationen.

Die Relevanz eines Rechts-Links-Shunts über ein PFO bei pulmonaler Hypertonie publizierten erstmals Rozkovec et al. im Jahre 1986 in eine Studie, in der sie u.a. den prädiktiven Wert eines persistierenden Foramen ovale für den Krankheitsverlauf der PH untersuchten [41]. Sie beobachteten dabei retrospektiv 34 an PH erkrankte Patienten ab Diagnosestellung über fünf Jahre bzw. bis zum Eintreten des Todes auf verschiedene Faktoren, die die Lebenserwartung beeinflussen könnten. Es wurden hierbei drei Gruppen gebildet: eine mit 18 Patienten, die innerhalb der beobachteten fünf Jahre verstorben waren. Eine zweite mit 12 Patienten, die die fünf Jahre überlebt hatten. Eine dritte mit vier Patienten, die die fünf Jahre überlebt und sogar eine klinische Verbesserung gezeigt hatten. Alter, Symptome und Geschlecht waren in diesen drei Gruppen sehr ähnlich. Es wurde festgestellt, dass der PAP nicht mit der Lebenserwartung korrelierte, anders hingegen ein hoher PVR und ein niedriges HZV. Außerdem verbessere ein PFO die Lebenserwartung, weil in der ersten Gruppe (innerhalb der beobachteten fünf Jahre verstorben) kein Patient ein PFO hatte, wohingegen dies in der zweiten Gruppe (beobachtete fünf Jahre überlebt) bei vier Patienten ein PFO diagnostiziert wurde. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Autoren der Studie begründen diese bessere Prognose der Patienten mit einem PFO durch eine möglichen Entlastung des rechten Herzens, nachdem ein Rechts-Links-Shunt durch Anstieg des RAP induziert wurde. So kommt eine Senkung der Nachlast des rechten Ventrikels über ein PFO sowie eine Erhöhung des Schlagvolumens der linken Kammer zustande, ähnlich wie es auch bei Patienten mit einem Eisenmenger-Syndrom der Fall sein könnte. Für diese Hypothese spräche auch, dass Patienten mit einer PAH aufgrund eines atrialen oder ventrikulären Septumdefekts eine höhere Lebenserwartung haben als solche mit einer PH ohne solche Defekte [40,42]. In einer anderen Arbeit wurde außerdem gezeigt, dass ein Rechts-Links-Shunt über solch ein persistierendes Foramen ovale einem plötzlichen Herztod bei PH vorbeuge [92]. Diese Art von Herztod

ist vermutlich durch eine systemische Hypotension und Herz-Kreislauf-Schock als Folge einer akuten pulmonal arteriellen hypertensiven Krise bedingt. Dabei führt ein akut erhöhter PVR zu einem extrem verminderten pulmonal venösen Blutfluss in den linken Vorhof. Im Falle eines suffizienten RLS kann dieses „low cardiac output“ durch Erhöhung der Vorlast jedoch kompensiert werden, sodass es nicht zum plötzlichem Linksherzversagen kommt [14]. Inwieweit diese Beobachtungen allerdings zutreffen, müssen weitere klinische Studien zeigen.

1.3 Ziele dieser Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit ist es die Relevanz eines persistierenden Foramen ovale bei pulmonal arterieller Hypertonie näher zu untersuchen. Insbesondere wird die Frage gestellt, ob ein persistierendes Foramen einen Einfluss für den Krankheitsverlauf der pulmonalen Hypertonie besitzt. Zur weiteren Erforschung bietet sich eine offene, explorative, diagnostische und prospektive Studie an, in der folgende Fragen beantwortet werden soll:

- Hat ein PFO eine Relevanz bei PAH und mit welchen klinischen Parametern ist diese ggf. quantifizierbar?
- Gibt es Unterschiede im Verlauf von zwei Jahren?

Umgekehrt stellt sich die Frage, ob eine Änderung der Hämodynamik im pulmonalen Kreislauf eine Auswirkung auf ein PFO hat. Denn wenn eine Zu- oder Abnahme insbesondere der Druck- und Widerstandsparameter eine Veränderung des Shuntvolumens bewirkt, könnte dies eine klinische Relevanz haben. So könnte ein möglicherweise protektiver Einfluss eines PFO auf den Krankheitsverlauf bei PAH durch eine Verkleinerung des Shuntvolumens an Einfluss verlieren. In einer Substudie mit einer Untergruppe des Patientenkollektivs sollen daher folgende Fragen geklärt werden:

- Kommt es im Verlauf zu einer Shuntdynamik bzw. Veränderung des Shuntvolumens in Abhängigkeit hämodynamischer Parameter?
- Falls es zu einer Veränderung des Shuntvolumens kommt, wie fällt diese dann quantitativ aus und hat sie eine Relevanz?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Ethik und Statistik

Zur Klärung der oben genannten Fragestellung wurde eine prospektive Kohortenstudie konzipiert. Ab November 2009 wurden geeignete PAH-Patienten der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen mittels TCD auf ein PFO untersucht und der Kohorte PFO+ (= PFO vorhanden) oder der Kohorte PFO- (= PFO ausgeschlossen) zugeordnet. Falls hierbei extrakardiale Shunts (s.u.) diagnostiziert wurden, erfolgte keine Zuordnung. Im Dezember 2012 wurde die Studie abgeschlossen. Die Einschlusskriterien waren:

- PAH
- Hypoxämie ($\text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$) unklarer Genese
- Verträglichkeit gegenüber Echovist 300 (s.u.)
- Einwilligungsfähigkeit und Zustimmung zur Teilnahme an der Studie

Die Ausschlusskriterien waren:

- Keine PAH
- Hypoxämie anderer Genese
- Unverträglichkeit gegenüber Echovist 300
- Schwere allergische Reaktionen in der Vergangenheit

Nach Rekrutierung jeweils eines Patienten erfolgten die in Abb. 2 erwähnten Untersuchungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung PAH, nach 5-7 Monaten, nach 11-13 Monaten sowie nach 20-24 Monaten. Die TCD erfolgte einmalig zu Beginn der Studie, d.h. während der Erstdiagnose. Wir gingen davon aus, dass ein einmal diagnostiziertes PFO – ohne Therapie – ein Leben lang bestehen bleibt. Die Indikation für diese Untersuchung war stets eine Hypoxämie unklarer Ätiologie. Die Fallzahlen reduzieren sich dabei entsprechend der Anzahl verstorbener Patienten.

In einer Substudie wurden verfügbare Patienten aus der Gruppe PFO+ nach 12-15 Monaten erneut mit der TCD untersucht, um ggf. eine Shuntodynamik bzw. Veränderung des Shuntvolumens nachzuweisen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten hinsichtlich der PAH medikamentös behandelt worden, sodass es zu einer Veränderung der Hämodynamik im kleinen Kreislauf und rechtem Herzen gekommen ist (Abfall der Druck- und Widerstandsverhältnisse, ggf. Verbesserung der rechtsventrikulären

Compliance). Daher wurde das Untersuchungsergebnis dieser TCD mit zeitnahen Befunden anderer Diagnostik (RHK, 6MWT, Blutuntersuchungen), die nicht älter oder jünger als drei Monate waren, in Bezug gesetzt, um so einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang einer Shuntvolumenänderung zu eruieren.

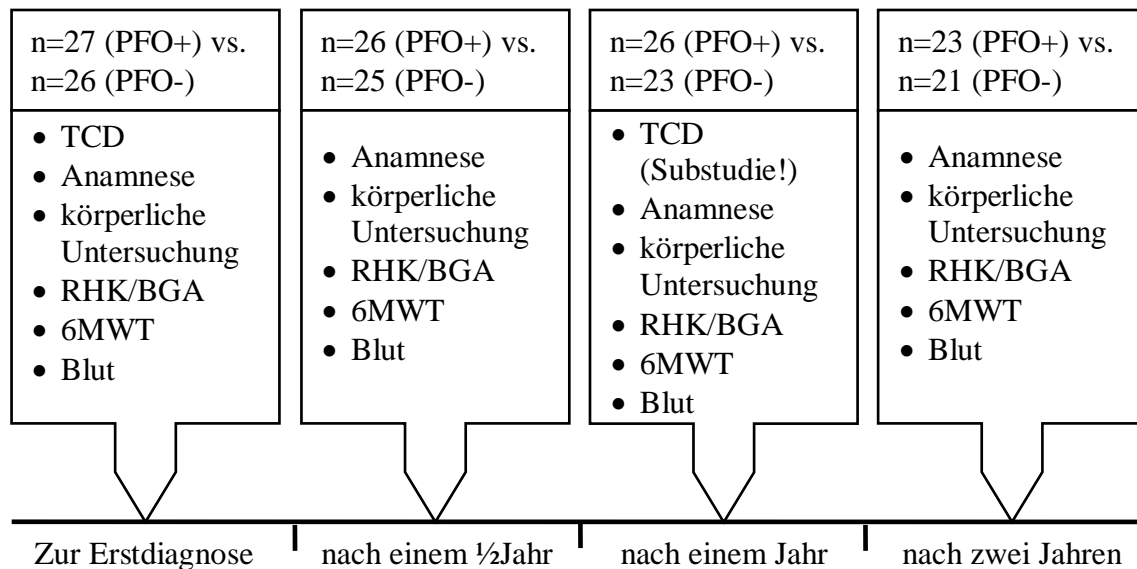


Abb. 2. Studienablauf

PFO: persistierendes Foramen ovale, TCD: transkranielle Dopplersonographie, RHK: Rechtsherzkatheter, BGA: Blutgasanalyse, 6MWT: Sechs-Minuten-Gehtest. Die Fallzahlen reduzieren sich entsprechend der Anzahl verstorbener Patienten. Die TCD wurde für die Hauptstudie nur zu Beginn der Beobachtung durchgeführt, für die Substudie erfolgte sie beginnend nach einem Jahr. Die übrigen aufgelisteten Untersuchungen wurden in gleicher Weise insgesamt vier Mal durchgeführt.

Von verstorbenen Patienten wurde direkt das Sterbedatum zur Analyse des Gesamtüberlebens ermittelt. Außerdem wurde die Zeitdauer einer PH-spezifischen Monotherapie (PDE5i, ERA und Prostanoiden) ermittelt, d.h. der Zeitraum von der Verordnung eines ersten bis zur Verordnung eines weiteren Medikaments („time to clinical worsening“).

Die Patienten wurden über die medizinisch indizierten Eingriffe aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis.

Die Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Universität Gießen gab sowohl für die Hauptstudie wie auch für die Substudie, d.h. die Durchführung bzw. Auswertung oben genannter Untersuchungen und eine zweite TCD zur Beurteilung einer Shuntodynamik, jeweils ein positives Votum (AZ 163/10 bzw. AZ 162/10).

Die statistische Wahrscheinlichkeitsverteilung aller Werte wurde anhand von Balkendiagrammen und mittels Kolmogorow-Smirnow-Test ermittelt. Diese werden in dieser Arbeit nicht dargestellt. Normalverteilte Daten wurden in Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (Stabw) angegeben, nicht-normalverteilte in Median und Interquartilsabstand (IQR, Differenz zwischen 25. und 75. Perzentile). Entsprechend wurde für die normalverteilten Daten mittels parametrischen Student-T-Test analysiert, ob Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (PFO+/PFO-) zufällig zustande kamen. Die Analyse der nicht-normalverteilten Daten erfolgte mithilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests. Die Signifikanz von Unterschieden *innerhalb* einer Gruppe über die Zeit, z.B. von der Baseline zum ersten Follow-up, wurden bei entsprechender Fragestellung mittels gepaartem T-Test berechnet (bei Normalverteilung) bzw. Mann-Whitney-U-Test (bei nicht Normalverteilung).

Die Überlebenskurve und die Dauer der Monotherapie wurden mit der Kaplan-Meier-Methode grafisch erstellt, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Unterscheidung beider Gruppen mit dem nicht-parametrischen Log-Rang-Test analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests mit $P < 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit) festgelegt.

Die statistischen Auswertungen sowie die Erstellung der Grafiken erfolgten mit SPSS v17.0 (IBM, USA).

2.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Aus der Anamnese und körperlichen Untersuchung wurden folgende Daten in die Arbeit aufgenommen:

- Geschlecht
- Alter [in Jahren]
- Größe [in cm]
- Gewicht [in kg]
- Body-Mass-Index (BMI) [in kg/m²]
- WHO-FC
- Dauer einer Monotherapie [in Monaten]
- Gesamtüberleben [in Monaten]

Der BMI berechnete sich folgendermaßen:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpermasse}}{\text{Körpergröße}^2} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right]$$

Der Zeitraum einer Monotherapie ist die Dauer zwischen der Einnahme eines ersten sowie weiteren PH-spezifischen Medikamentes (PDE5i, ERA und Prostanoiden), in englischer Literatur „time to clinical worsening“ genannt. An PH erkrankte Patienten bekommen in der Regel nach Diagnosestellung eines dieser PH-spezifischen Arzneimittel verordnet. Bei Verschlechterung des Krankheitszustandes wird dann mindestens ein weiteres Pharmakon verschrieben.

2.3 Transkranielle Dopplersonographie

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät Hewlett Packard SONOS 5500 (Philips Medizin Systeme, Deutschland), welches u.a. mit dem verwendeten Sondentyp S4 (1.8/3.6 MHz Beschallungsfrequenz) für die transkranielle Sonographie ausgestattet ist, durchgeführt.

Als Kontrastmittel wurde Echovist 300-Lösung (Bayer Vital, Deutschland) verwendet. Dieses besteht aus 3 g Mikropartikel-Granulat und 8,5 ml Galaktose-Trägerlösung; dies entspricht bei Echovist 300 einer Konzentration von 300 mg/ml Galaktosepartikel. Wird diese Suspension i.v. injiziert, lösen sich die Partikel in dem geringer konzentrierten Plasma auf; es entstehen Mikrobläschen. 97% der Bläschen sind kleiner als 7 µm. Sie sind unter physiologischen Bedingungen nicht lungengängig, können aber im Falle eines Rechts-Links-Shunts in die Arterien des großen Kreislaufes übertreten. Eine paradoxe Embolie kann dadurch simuliert werden [93]. Die Zubereitung des Kontrastmittels erfolgte streng nach den Empfehlungen des Herstellers.

Die kontrastmittelgestützte transkranielle Dopplersonographie ist – im Gegensatz zur TEE – ein nur gering invasives Verfahren zum Nachweis eines Rechts-Links-Shunts. Hierfür ist diese Methode in der Neurologie etabliert und wird routinemäßig eingesetzt. Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist aber der *indirekte* Nachweis eines PFO, denn es lässt sich lediglich ein Rechts-Links-Shunt nachweisen. Dass dieser über ein PFO zustande kommt, ist nicht sicher. Aufgrund der hohen Prävalenz eines PFO in der Gesamtbevölkerung von ungefähr 30% erfolgt dieser jedoch am wahrscheinlichsten über ein Foramen ovale. Er kann aber auch über einen ASD, VSD, Shunt auf Ebene der Lungen und sogar auf Ebene der A. und V. subclavia erfolgen [94]. Eine Differenzierung ist mit der TCD alleine nicht sicher möglich. Anhand des zeitlichen Auftretens von MES nach Applikation kann lediglich zwischen (prä)kardialen Shunts (MES <40 Sekunden) und pulmonalen Shunts (MES ≥40 Sekunden) differenziert werden [65].

Zur Durchführung muss eine Ultraschallsonde mit niedriger Schallfrequenz an den Schädelknochen des zu untersuchenden Patienten gehalten werden. Die Eindringtiefe ist dabei abhängig von der Wellenlänge (λ) und der Schallfrequenz (f). Folgende mathematische Formel beschreibt den Zusammenhang: $\lambda = c/f$, wobei c die Schallgeschwindigkeit im Körpergewebe darstellt (ca. 1500 m/s). Diese Formel zeigt, dass sich die Wellenlänge und Frequenz zueinander reziprok verhalten. Das bedeutet, dass bei einer Ultraschalluntersuchung des Gehirns eine niedrige Sendefrequenz um 2 MHz und eine hohe Schallleistung um 100 mW/cm² genutzt werden muss, um eine ausreichende Eindringtiefe zu erreichen. Außerdem sind die hohe Beschallungsenergie und die niedrige Frequenz des genutzten Ultraschalles für die Penetration des Schädelknochens erforderlich. Schallwellen höherer Frequenz verlieren hingegen

frühzeitig ihre Energie durch Dämpfung, sodass sie keine ausreichende Penetration ermöglichen.

Es werden drei Schallfenster unterschieden: das vordere befindet sich nahe am lateralen Rand der Orbita, das mittlere, das sich am geeignetsten erwiesen hat, unmittelbar vor dem oberen Ansatz der Auricula auris, das untere oberhalb des Meatus acusticus externus.

Die A. cerebri media eignet sich aufgrund ihrer günstigen anatomischen Lage für die TCD besonders gut. Sie kann vom temporalen Schallfenster aus von der Aufteilungsstelle der A. carotis interna in ACM und A. cerebri anterior in ca. 55-65 mm Tiefe eingestellt werden.

Mit der TCD können zirkulierende Mikroembolien, so auch durch das Kontrastmittel verursachte Luftbläschen, in den Hirnbasisarterien nachgewiesen werden. Zuerst wird das fließende Blut in der Arteria cerebri media mittels Umcodierung des Dopplersignals in ein Dopplerspektrum umgeschrieben. Dabei wird der Dopplereffekt genutzt. Dieser beschreibt die gemessene Frequenzänderung einer Welle, während sich Quelle und Beobachtet relativ zueinander bewegen. Die Frequenz einer reflektierten Schallwelle, die auf zufließendes Blut trifft, wird erhöht; fließt es von der Sonde weg, ist die Frequenz der reflektierten Welle niedriger. Gasbläschen und umgebenes Blut können so differenziert werden, da diese unterschiedliche Reflektionseigenschaften durch verschiedene akustische Impedanzen aufweisen. Dies führt zu einer viel stärkeren Schallrückstreuung durch die Bläschen, sodass die Intensität des Signals für eine kurze Zeit verstärkt wird. Zusätzlich kommt es zum Platzen der Kontrastmittelbläschen, wodurch verhältnismäßig viel Energie freigesetzt wird. Dadurch entstehen im Dopplerspektrum Mikroemboliesignale, die sich deutlich von dem Grundspektrum unterscheiden. Diese Mikroemboliesignale sind dann als kurzes Signal (<300 Millisekunden) hoher Intensität (10-60 db) wahrnehmbar (s. Abb. 3). Das Signal ist meist unidirektional, d.h. es liegt entweder oberhalb oder unterhalb der Nulllinie. Akustisch wird es als „Klicken“, „Zirpen“ oder „Blupp“ wahrgenommen [93].

Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden standardisiert nach den o.g. Empfehlungen (Kap. 1.2.2) des Konsensustreffens [69] in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt. Die Patienten übten zunächst das Valsalva-Manöver. Dafür wurden sie aufgefordert nach tiefer Inspiration Luft gegen die geschlossene Glottis zu

pressen, um so intrathorakal einen hohen Druck aufzubauen. Diesen mussten sie für eine gewisse Zeit aufrechterhalten und anschließend wieder ausatmen. Die Patienten lagen mit 30° erhöhtem Oberkörper auf der Untersuchungsfläche und wurden an der linken Schläfe mit der routinemäßig für die transkraniale Diagnostik verwendeten Ultraschallsonde untersucht. Vor Applikation des Kontrastmittels wurden duplexsonographisch die intrakraniellen Gefäße dargestellt. Die Studie wurde fortgesetzt, sofern das transkraniale Schallfenster für eine artefaktfreie Darstellung der Arteria cerebri media links ausreichte. Das Doppler-Signal wurde dann in dem proximalen Abschnitt der ACM links kontinuierlich abgeleitet und sowohl akustisch als auch bildlich auf dem Bildschirm des Gerätes dargestellt. Die Sonde wurde während der ganzen Untersuchung freihändig geführt.

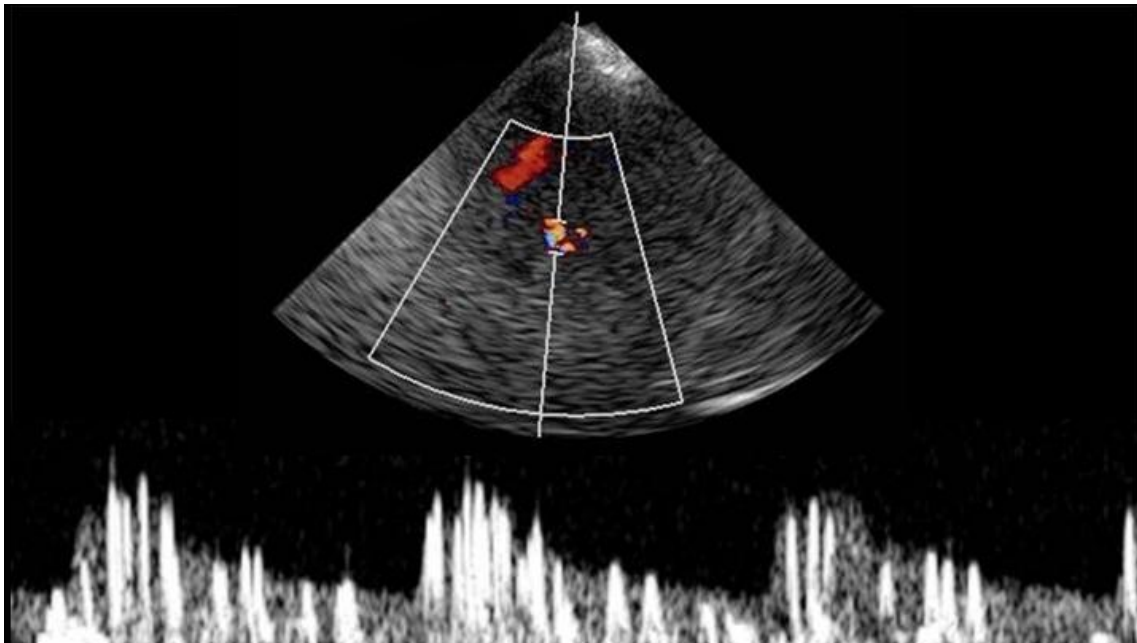


Abb. 3. Farbduplexbild und transkraniales Dopplerspektrum der ACM

Die Abbildung zeigt unten ein abgeleitetes Dopplerspektrum in der Arteria cerebri media (ACM). Alle hellen vertikalen Streifen entsprechen Mikroemboliesignalen (MES), die sich deutlich von Hintergrundspektrum abheben und damit Kontrastmittelbläschen in der arteriellen Zirkulation belegen. Sie beweisen folglich das Bestehen eines Rechts-Links-Shunts. Zur genauen Einstellung und Kontrolle wird wie oben dargestellt die ACM farbduplexsonographisch während der gesamten Untersuchung erfasst.

Sobald die Sonde eingestellt war, wurde ein suffizienter Venenkatheter (Braunüle) in eine große kubitale Vene auf der linken, dem Untersucher zugewandten Seite, gelegt. Es folgte das Spülen des Katheters mit physiologischer Kochsalzlösung, um sicherzustellen, dass dieser regelrecht in dem Gefäß liegt. Für die Dauer der

Untersuchung liefen keine weiteren Infusionen, um zusätzliches Entstehen von Luftbläschen zu vermeiden.

Das Kontrastmittel wurde entsprechend den Empfehlungen des Herstellers zur Anwendung vorbereitet. Der Untersucher zog die D-Galaktoselösung in einer Spritze mit einer Standardkanüle mit langem Anschliff auf. Anschließend führte er die Lösung mittels eines mit der Packung mitgelieferten Entnahmedorns in die Granulatflasche über. Durch sofortiges ca. fünf Sekunden langes kräftiges Schütteln suspendierte das Granulat in der D-Galaktoselösung. Der Untersucher zog dann die 10 ml der homogenen, milchweißen Suspension durch denselben Entnahmedorn in die Spritze auf und applizierte sie unmittelbar, spätestens aber nach fünf Minuten, um einen gleichbleibend guten Kontrasteffekt zu erreichen. Vor der Zubereitung der Suspension hatten Granulat und Lösung Raumtemperatur. Ein Aufwärmen der injektionsfertigen Lösung (z.B. in der Hand) sowie ein starker Unterdruck (z.B. beim Aufziehen der Suspension) wurden vermieden, um eine Abnahme der Mikrobläschenkonzentration und die Bildung größerer Luftblasen durch Entgasungsvorgänge zu verhindern.

Nach Gabe der Echovist-Lösung gelangen Kontrastmittelbläschen im Falle eines Übertritts aus der venösen in die arterielle Zirkulation in den hirnversorgenden Arterien und können mit der oben beschriebenen Anordnung erfasst werden.

Die Geschwindigkeitsskala des Ultraschallgeräts war auf den Bereich von -40 bis +120 cm/s festgelegt. Die komplette Untersuchung wurde auf der Festplatte des Gerätes digital gespeichert.

Es wurden zwei Durchgänge durchgeführt, wobei jeweils die Hälfte der 10 ml Suspension als Bolus appliziert wurde. Beim ersten Durchgang wurde das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts unter Ruhebedingungen überprüft. Bei zweitem Durchgang führte der Patient drei bis fünf Sekunden nach Kontrastmittelapplikation ein Valsalva-Manöver für fünf Sekunden durch. Ließen sich Mikroemboliesignale in weniger als dreißig Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels nachweisen, galt dies als Diagnose eines Rechts-Links-Shunts auf PFO-Ebene; der Patient wurde in die Gruppe PFO+ aufgenommen. Sollten nach sechzig Sekunden keine MES nachweisbar sein, galt dies als Ausschluss eines Rechts-Links-Shunts; der Patient wurde in die Gruppe PFO- aufgenommen. Wenn MES erst nach mehr als dreißig Sekunden detektiert wurden, galt dies als Diagnose eines extrakardialen Shunts. In diesem Fall lag kein PFO vor; der

Patient wurde in keine Gruppe aufgenommen und nicht in die Endauswertung einbezogen.

Alle Patienten tolerierten die Untersuchung gut, es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Dauer der Untersuchung betrug ungefähr eine halbe Stunde.

2.4 Rechtsherzkatheter und Blutgasanalysen

Material und Methode

Zur Überwachung der Vitalparameter wurde der Monitor V24C (Agilens, Niederlande) mit einem Monitoringset (Combitrans Monitoring Set, B. Braun Melsungen, Deutschland) verwendet. Module zur Bestimmung von EKG (3-Kanal-EKG), SO_2 (über Pulsoxymetrie), systemischen Blutdruck (über Manschette am Oberarm), HZV und pulmonalen Druckwerten waren am Monitor installiert.

Zur Bestimmung des HZV mit Hilfe der Thermodilutionsmethode wurde ein CO-Set-Plus (cardiac output, EDW15 Kühlspirale, Edwards Lifescience, USA) verwendet. Dies enthält ein geschlossenes Injektatverabreichungssystem für eisgekühlte physiologische Kochsalzlösung. Über eine Schleuse („Introducer“, Intradyn 8F Basic Intensive Care Kit, B. Braun Melsungen, Deutschland) erfolgte die Anlage eines 7-French-Einschwemmkatheters (Swan-Ganz-Katheter, Edwards Lifescience, USA) mit einer Länge von 110 cm. Dieser Katheter hatte vier Lumen (proximales und distales Flüssigkeitslumen, Thermistor, Ballon).

Zur Prophylaxe wurde zu jedem Eingriff Cefazolin 2 g (Fresenius Kabi, Deutschland) bzw. bei Penicillinallergie alternativ Clindamycin 600 mg (Sobelin, Pharmacia, USA) appliziert. Die Desinfektion der Einstichstelle erfolgte mit einem Haut-Antiseptikum (Kodan Tinktur forte, Schülke, Deutschland), die lokale Betäubung mit Lidocain (Xylocain 2%, Astra Zeneca, UK).

Die im Rahmen jeder RHK-Untersuchung durchgeführten Blutgasanalysen wurden mit dem BGA-Gerät ABL800 Flex (Radiometer, Deutschland) bestimmt.

Im Rahmen einer Kathetermessung erfolgte die Messung bzw. Berechnung folgender Vitalparameter:

- mPAP [mmHg]
- PVR [dyn s cm^{-5}]

- PAWP [mmHg]
- RAP [mmHg]
- HZV [l/min]
- CI [l/min/m²]
- gvSO₂ [%]

Der mPAP und RAP konnten direkt am Monitor abgelesen werden. Zur Bestimmung des RAP war es lediglich notwendig, die Verbindung vom Druckaufnehmer des Monitoringsets zum distalen Lumen auf das proximale Lumen (rechtes Atrium) umzuschalten. Für die Messung des PAWP musste ein Ballon am distalen Lumen des Einschwemmkatheters bis zum Abfallen der Druckkurve aufgeblasen und der nach einigen Sekunden konstante Wert abgelesen werden. Das HZV wurde stets über die Thermodilutionsmethode berechnet und entspricht dem Prinzip einer Indikatorverdünnungsmethode: ein Volumen einer eisgekühlten physiologischen Kochsalzlösung (<4 °C) wurde über das proximale Lumen in den rechten Vorhof injiziert. Eine so entstandene Temperaturabnahme des Blutes konnte über den Thermistor am distalen Ende des Katheters gemessen werden. Durch den Überwachungsmonitor wurde der Temperaturverlauf zeitlich dargestellt. Die Fläche unter der Kurve entspricht dem HZV, das somit über ein Integral gemäß der Stewart-Hamilton-Gleichung von einem Rechner im Monitor ermittelt wurde:

$$HZV = \frac{V_I(T_B - T_I)K}{\int \Delta T_b dt} \left[\frac{l}{min} \right]$$

V_I: Injektatvolumen, T_B: Bluttemperatur (PA), T_I: Injektattemperatur, K: Computer- und Dichtekonstante, $\int \Delta T_b dt$: Veränderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

Der PVR konnte anhand gemessener Parameter wie folgt bestimmt werden:

$$PVR = 80 \times \frac{(mPAP - PCWP)}{HZV} \text{ [dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}]$$

Der CI wurde folgendermaßen ermittelt:

$$CI = \left(\frac{HZV}{\text{Gewicht}^{0,475} \times \text{Größe}^{0,725}} \right) \times 0,007184 \left[\frac{\text{l}}{\text{min}} \right] \left[\frac{\text{m}^2}{\text{m}^2} \right] [95]$$

Für die Bestimmung der gvSO₂ wurde zu jeder Messung Blut aus dem Katheter durch eine Öffnung am distalen Ende abgenommen. Zur Ermittlung des PaCO₂ und PaO₂ wurde eine BGA aus arterialisiertem Blut durchgeführt. Hierfür musste eine Wärmecreme aus Nonivamid und Nicoboxil (Finalgon Salbe 20 g, Boehringer-Ingelheim, Deutschland) auf das Ohrläppchen aufgetragen werden. Das dadurch hyperämische Ohrläppchen konnte dann mit einer Pinzette punktiert und das dann fließende Blut in einer Kapillare aufgenommen werden. Das BGA-Gerät war geeignet, aus dieser Kapillare mit einem Aufsatz Blut zu aspirieren und zu analysieren.

Untersuchungsablauf

Vor Beginn jeder Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden die Patienten über Risiken und Nebenwirkungen des Eingriffs aufgeklärt. Jeder Patient gab sein Einverständnis. Es wurde sichergestellt, dass sie am Morgen keine pulmonal vasoaktiven Medikamente genommen hatten und der Gerinnungsstatus im Normbereich (INR ≤ 1,5) lag. Eine antikoagulative Therapie mit Phenprocoumon wurde ggf. eine Woche vor der Untersuchung auf Heparin umgestellt.

Zur Vorbereitung wurde das Monitoring- und CO-Set komplett entlüftet und den Herstellerangaben entsprechend aufgebaut. Die Patienten wurden an das Überwachungs-EKG (Ableitung II nach Einthoven), die Pulsoxymetrie (über einen Fingerclip) und die Blutdruckmessung angeschlossen. Jeder Patient wurde mit einem peripher-venösen Zugang versorgt. Über diesen wurde physiologische Kochsalzlösung für die Dauer der Messung und die Antibiose als Kurzinfusion gegeben.

Als Zugangsweg für den RHK wurde stets die V. jugularis interna gewählt; die rechte bevorzugt, weil links der Ductus thoracicus hinter der V. jugularis interna verläuft, rechts die Pleura und Lungen tiefer liegen (geringere Gefahr eines iatrogenen Pneumothorax) und die Wegstrecke zum rechten Vorhof gerade verläuft [95].

Nach sonographischer Kontrolle der Halsgefäße wurde die Punktionsstelle steril abgedeckt, mehrmals mit einem Haut-Antiseptikum desinfiziert und durch Lokalanästhesie betäubt. Unter sterilen Bedingungen wurde daraufhin mittels Seldinger-Technik (s. Fachbücher) die Schleuse in die Vene gelegt. Über diese wurden anschließend 5000 IE unfractioniertes Heparin zur Thromboseprophylaxe appliziert und

dann der Einschwemmkatheter durch den rechten Vorhof und rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie bis zur Wedge-Position. Anschließend wurden die Messungen der o.g. Hämodynamikparameter durchgeführt. Das HZV wurde dreimal ermittelt, um aus den sich daraus ergebenden drei Werten den Mittelwert als endgültiges HZV zu bestimmen. So konnten Fehlmessungen durch Schwankungen in den Einzelmessungen verringert werden.

2.5 Sechs-Minuten-Gehtest

Die 6MWT wurden in den Räumen der Lungenambulanz der Medizinischen Klinik II durchgeführt. Die dort vorhandene Gehstrecke ist 25 m lang, gerade, eben und wenig frequentiert. Der Weg ist durch helles Klebeband markiert.

Berücksichtigt wurde die Distanz in Meter [m], die der Patient nach exakten sechs Minuten – unabhängig von Pausen – zurückgelegt hatte.

Die Patienten führten dabei ein Pulsoxymetrie-Gerät (MiniCorr®, Smiths Medical, USA) zur kontinuierlichen Messung der SO_2 mit. Diese erfolgte durch einen aufsteckbaren Sättigungsaufnehmer (Clip) am Finger.

Alle Patienten wurden gebeten, den entsprechenden Weg abzulaufen. Nach sechs Minuten konnte der Untersucher die zurückgelegte Strecke anhand der Markierungen am Boden ermitteln.

2.6 Blutuntersuchungen

Für diese Arbeit wurden folgende Blutwerte aus dem Routinelabor übernommen:

- BNP [pg/ml]
- Kreatinin (Crea) [mg/dl]
- K^+ [mmol/l]
- Na^+ [mmol/l]
- Hämoglobin [g/l]

BNP kann den Schweregrad der rechtsventrikulären Insuffizienz bei PH reflektieren und besitzen daher prognostische Bedeutung. Es ist darauf hinzuweisen, dass weniger die Absolutwerte, sondern insbesondere der Anstieg des BNP im Verlauf mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [23].

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 65 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit der TCD untersucht. Von diesen hatten 12 (18,5%) extrakardiale Shunts, aber kein PFO (MES unter Valsalva *nach* 30 Sekunden) und wurden daher nicht in die Auswertung einbezogen. Von den übrigen 53 Patienten konnte bei 27 (41,5%) ein PFO bzw. ein Rechts-Links-Shunt nachgewiesen werden; 26 (40%) Patienten hingegen hatten kein PFO bzw. Rechts-Links-Shunt.

In die Substudie konnten sieben Patienten aufgenommen und erneut mit der TCD zur Überprüfung einer Shuntvolumenänderung untersucht werden. Im Januar 2011 wurde die Produktion und Vermarktung des Kontrastmittels Echovist aus wirtschaftlichen Gründen eingestellt, sodass keine weiteren Patienten reevaluiert werden konnten. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv gibt Abb. 4.

Von den 53 in der Hauptstudie ausgewerteten Patienten waren 28 (52,8%) männlich und 25 (47,2%) weiblich. In der Gruppe PFO+ waren 12 (44,4%) männlich, 15 (55,6%) weiblich. In der anderen Gruppe PFO- waren 16 (61,5%) männlich, 10 (38,5%) weiblich.

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung PAH lag im Gesamtkollektiv bei $57,4 \pm 14,8$ Jahren (arithmetisches Mittel, Standardabweichung) mit einem Streubereich von 19 bis 77 Jahren, in der Gruppe PFO+ bei $54,4 \pm 16,7$ Jahren mit einem Streubereich von 19 bis 76 Jahren und in der Gruppe PFO- bei $60,5 \pm 12,1$ Jahren mit einem Streubereich von 35 bis 77 Jahren.

Die Anzahl der MES in der Gruppe PFO+ lag unter Ruhebedingungen bei >10 MES pro Patient. Die Anzahl unter Valsalva-Manöver lag mit >13 MES pro Patient etwas höher.

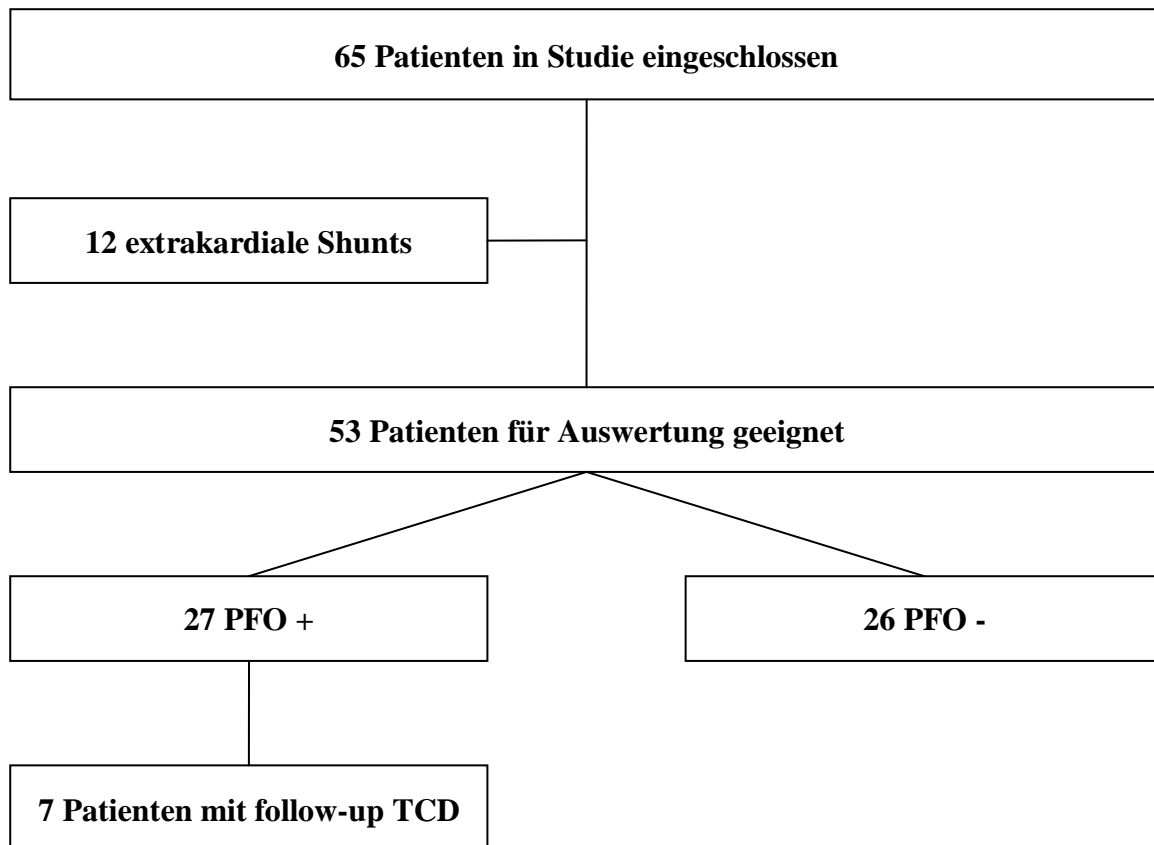


Abb. 4. Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 65 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen hatten allerdings 12 einen extrakardialen Shunt, sodass schließlich 53 für die wissenschaftliche Auswertung geeignet waren. Von diesen 53 Patienten konnte bei 26 ein PFO ausgeschlossen werden. Bei den übrigen 27 ergab die TCD den Nachweis eines PFO. Von diesen konnten 7 Patienten in die Substudie eingeschlossen werden. Dessen Fallzahl ist sehr gering, da der Hersteller die Produktion des Kontrastmittels für TCD im Januar 2011 eingestellt hat.

3.2 Anthropometrische Daten, Funktionsklassen, Monotherapie und Gesamtüberleben

Die **anthropometrischen Daten** hinsichtlich Körpergröße, Gewicht und BMI gibt Tabelle 3 wider. Alle Werte sind normalverteilt. Der Unterschied der Körpergröße ist signifikant mit $P=0,04$; das Gewicht verfehlt die statistische Signifikanz mit $P=0,05$.

Tabelle 3. Anthropometrische Daten

	Gesamtkohorte (n=53)	PFO + (n=27)	PFO - (n=26)	P
Körpergröße (cm)	169 ± 10	167 ± 12	172 ± 8	0,04
Körpergewicht (kg)	76 ± 16	72 ± 16	80 ± 16	0,05
BMI (kg/m ²)	26 ± 5	26 ± 4	27 ± 5	0,28

Mittelwert ± Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index

Die aus der Anamnese hervorgegangenen **Funktionsklassen** (WHO-FC) sind in Tabelle 4 im Verlauf von zwei Jahren dargestellt. Diese Tabelle zeigt für jede Gruppe den relativen Anteil an den Klassen II bis IV. Im gesamten Studienkollektiv befand sich kein Patient in WHO-FC I. Der Anteil von Patienten in WHO-FC II aus der Gruppe PFO+ ist zum ersten Follow-up um das Dreifache angestiegen. Dieser Trend kann in der anderen Gruppe nicht beobachtet werden.

Tabelle 4. Auswertung der Funktionsklassen nach WHO

	Gesamtkohorte	PFO +	PFO -
Diagnosestellung	(n=53)	(n=27)	(n=26)
WHO-FC II (%)	9,5	8,4	11,1
WHO-FC III (%)	57,1	70,9	38,9
WHO-FC IV (%)	33,4	20,7	50,0
Nach ½ Jahr	(n=51)	(n=26)	(n=25)
WHO-FC II (%)	20,0	27,2	11,1
WHO-FC III (%)	52,5	54,6	50,0
WHO-FC IV (%)	27,5	18,2	38,9
Nach 1 Jahr	(n=49)	(n=26)	(n=23)
WHO-FC II (%)	19,5	30,4	5,6
WHO-FC III (%)	53,7	56,5	50,0
WHO-FC IV (%)	26,8	13,1	44,4
Nach 2 Jahren	(n=44)	(n=23)	(n=21)
WHO-FC II (%)	19,4	21,1	17,6
WHO-FC III (%)	50,0	57,8	41,2
WHO-FV IV (%)	30,6	21,1	41,2

WHO-FC: Funktionsklasse nach der Weltgesundheitsorganisation. Während der gesamten Beobachtungszeit befand sich kein Patient in WHO-FC I.

Die Resultate der Untersuchung zur **Dauer einer Monotherapie** zeigt Tabelle 5. Es zeigt sich auch hier kaum ein Unterschied.

Tabelle 5. Kumulativer Anteil von Patienten mit Monotherapie

	Gesamtkohorte (n=53)	PFO + (n=27)	PFO - (n=26)	<i>P</i>
Kumulativer Anteil				0,85*
Nach 6 Monaten (%)	76 ± 6	77 ± 8	76 ± 9	
Nach 15 Monaten (%)	65 ± 67	64 ± 10	66 ± 10	
Nach 24 Monaten (%)	53 ± 8	55 ± 10	49 ± 14	

*Analyse mit Log-Rang-Test

Die Abb. 5 auf der nächsten Seite zeigt eine grafische Darstellung für die Gesamtkohorte, Abb. 6 für beide Gruppen.

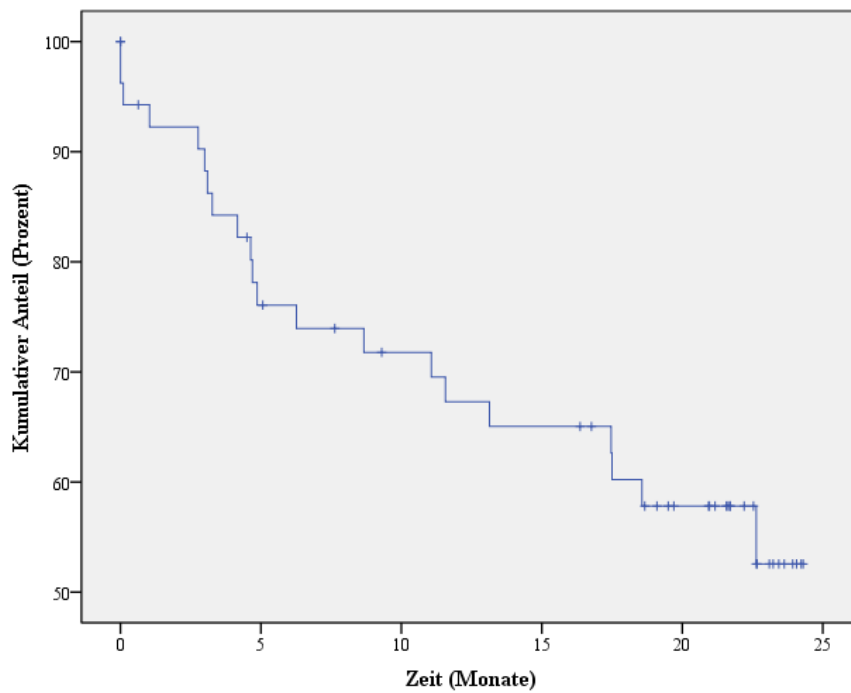


Abb. 5. Kaplan-Meier Kurve für die Monotherapie (Gesamtkollektiv)

Ordinate prozentualer Anteil, Abszisse Monate, vertikaler Strich: Ende der Beobachtung eines Patienten

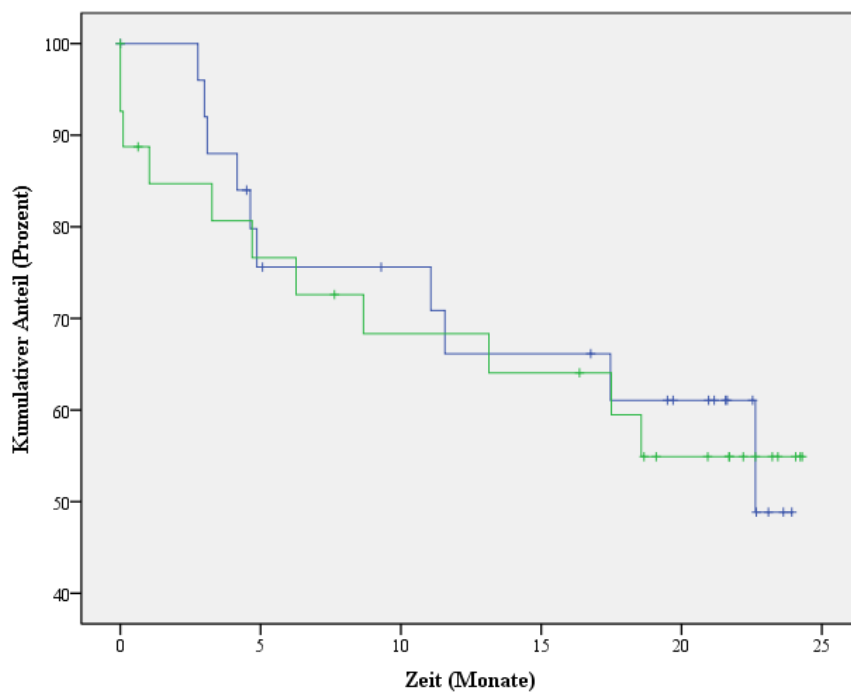


Abb. 6. Kaplan-Meier Kurve für die Monotherapie (beide Gruppen)

Ordinate prozentualer Anteil, Abszisse Monate, grün für PFO+, blau für PFO-, vertikaler Strich: Ende der Beobachtung eines Patienten

Die Werte zum **Gesamtüberleben** sowie die statistische Analyse zeigt Tabelle 6. Das mittlere Überleben lag bei 23 Monaten \pm 0,7 (arithmetisches Mittel, Standardabweichung). Die analytische Statistik weist auch hier keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 6. Kumulativer Anteil von Patienten am Gesamtüberleben

	Gesamtkohorte (n=53)	PFO + (n=27)	PFO - (n=26)	<i>P</i>
Kumulativer Anteil				0,70*
Nach 6 Monaten (%)	96 \pm 3	96 \pm 4	96 \pm 4	
Nach 15 Monaten (%)	93 \pm 4	96 \pm 4	89 \pm 6	
Nach 24 Monaten (%)	78 \pm 7	82 \pm 9	74 \pm 12	

*Analyse mit Log-Rang-Test

Eine Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv zeigt auf der nächsten Seite Abb.7, für beide Gruppen Abb. 8.

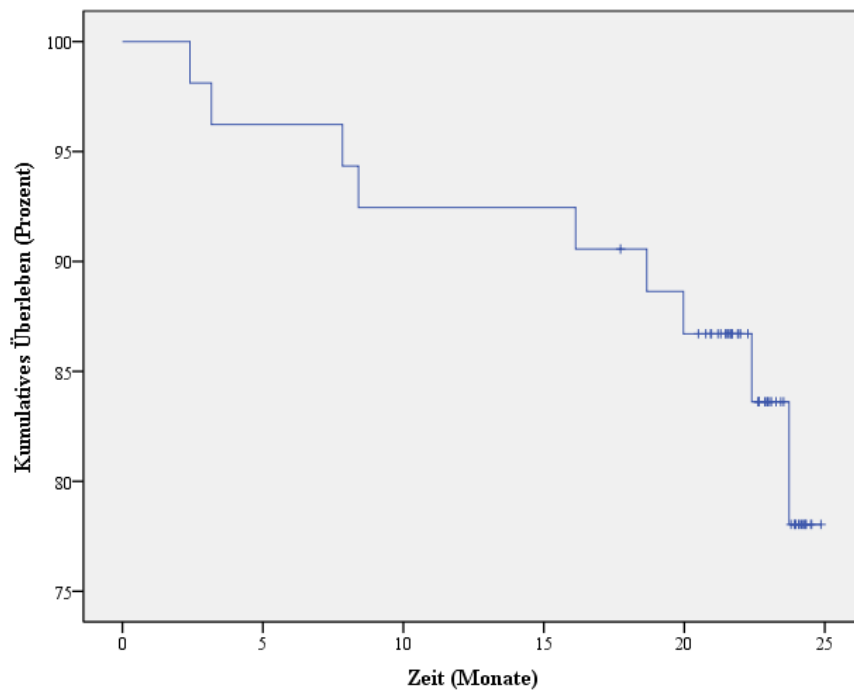


Abb. 7. Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv

Ordinate prozentualer Anteil, Abszisse Monate, vertikaler Strich: Ende der Beobachtung eines Patienten

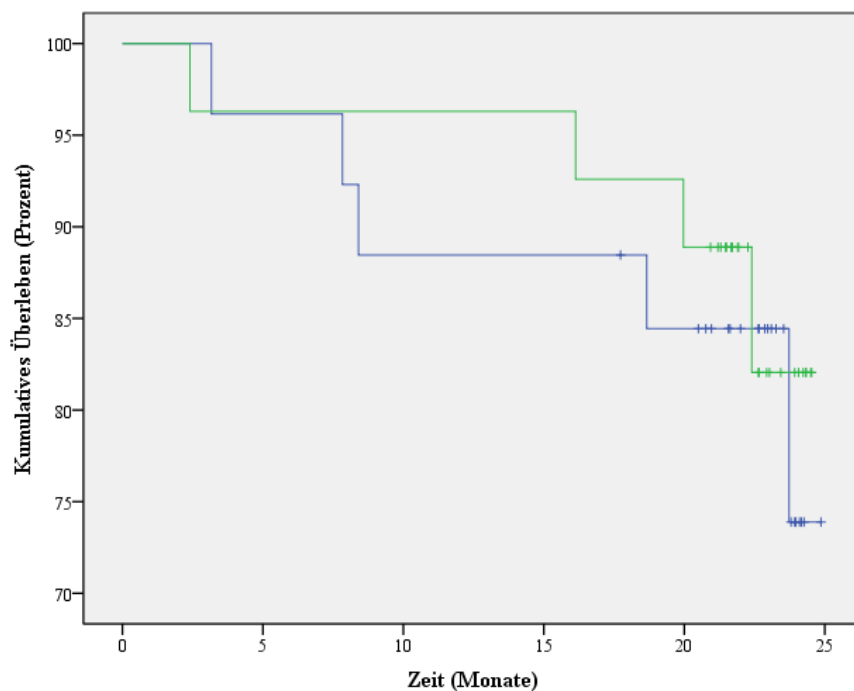


Abb. 8. Überlebenskurve für beide Gruppen

Ordinate prozentualer Anteil, Abszisse Monate, grün für PFO+, blau für PFO-, vertikaler Strich: Ende der Beobachtung eines Patienten

3.3 Ergebnisse der Rechtsherzkatheter und Blutgasanalysen

Die Ergebnisse der **Rechtsherzkathetermessungen** sind in Tabelle 7 dargestellt. Alle Werte sind normalverteilt. Es gab bei keinem Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied. Der PVR sinkt in beiden Gruppen von zweiten zum dritten Follow-up gleichermaßen um $175 \text{ dyn s cm}^{-5}$ (18%; $P=0,13$ bzw. $P=0,15$). Anschließend steigt er um $149 \text{ dyn s cm}^{-5}$ (19%; $P=0,79$) bzw. 21 dyn s cm^{-5} (3%; $P=0,93$).

Tabelle 7. Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchungen

	Gesamtkohorte	PFO +	PFO -	<i>P</i>
Diagnosestellung	(n=53)	(n=27)	(n=26)	
mPAP (mmHg)	48 ± 12	50 ± 12	46 ± 12	0,27
PVR (dyn s cm^{-5})	925 ± 467	976 ± 406	866 ± 531	0,42
PAWP (mmHg)	8 ± 3	8 ± 3	8 ± 3	0,79
RAP (mmHg)	8 ± 6	8 ± 6	8 ± 5	0,98
HZV (l/min)	3,94 ± 1,5	3,70 ± 1,03	4,21 ± 1,91	0,25
CI (l/min/m ²)	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,9	0,88
gvSO ₂ (%)	63 ± 9	62 ± 9	63 ± 10	0,88
Nach ½ Jahr	(n=51)	(n=26)	(n=25)	
mPAP (mmHg)	49 ± 15	50 ± 15	47 ± 15	0,54
PVR (dyn s cm^{-5})	954 ± 524	950 ± 484	958 ± 580	0,97
PAWP (mmHg)	7 ± 2	8 ± 2	7 ± 3	0,36
RAP (mmHg)	7 ± 5	7 ± 4	7 ± 6	0,73
HZV (l/min)	3,98 ± 1,47	4,12 ± 1,63	3,83 ± 1,32	0,62
CI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,8	2,3 ± 1,0	2,1 ± 0,6	0,43
gvSO ₂ (%)	61 ± 10	61 ± 11	62 ± 10	0,82
Nach 1 Jahr	(n=49)	(n=26)	(n=23)	
mPAP (mmHg)	47 ± 13	49 ± 13	45 ± 13	0,47
PVR (dyn s cm^{-5})	779 ± 359	775 ± 317	783 ± 411	0,96
PAWP (mmHg)	8 ± 3	9 ± 3	8 ± 3	0,85
RAP (mmHg)	7 ± 4	7 ± 3	7 ± 5	0,84
HZV (l/min)	4,39 ± 1,2	4,37 ± 0,85	4,41 ± 1,52	0,94
CI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,5	0,37
gvSO ₂ (%)	65 ± 8	68 ± 6	62 ± 9	0,07
Nach 2 Jahren	(n=44)	(n=23)	(n=21)	
mPAP (mmHg)	49 ± 15	50 ± 17	48 ± 14	0,73
PVR (dyn s cm^{-5})	861 ± 484	924 ± 481	804 ± 501	0,57
PAWP (mmHg)	9 ± 3	8 ± 2	10 ± 3	0,10
RAP (mmHg)	8 ± 6	6 ± 4	10 ± 8	0,15
HZV (l/min)	4,38 ± 1,57	3,95 ± 0,99	4,77 ± 1,92	0,22
CI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,9	0,56
gvSO ₂ (%)	64 ± 7	65 ± 6	62 ± 8	0,30

Mittelwert ± Standardabweichung, mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck, RAP: rechtsatrialer Druck, HZV: Herz-Zeit-Volumen, CI: kardialer Index, gvSO₂: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins

Die Ergebnisse der **Blutgasanalysen** sind in Tabelle 8 dargestellt. Auch diese Werte sind normalverteilt, auch bei diesen finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings zeigt sich ein deutlicher Anstieg des PaO₂ in der Gruppe PFO- von der Baseline zum ersten Follow-up um 10,4 mmHg (17%; $P=0,07$). In der Vergleichskohorte fiel er um 1,9 mmHg (2%; $P=0,64$). Dieser Trend konnte in den nachfolgenden Beobachtungen aber nicht fortgesetzt werden.

Tabelle 8. Ergebnisse der Blutgasanalysen

	Gesamtkohorte	PFO +	PFO -	<i>P</i>
Diagnosestellung	(n=53)	(n=27)	(n=26)	
PaO ₂ (mmHg)	63,8 ± 11,9	65,7 ± 13,4	61,6 ± 9,7	0,24
PaCO ₂ (mmHg)	32,9 ± 4,7	32,6 ± 4,5	33,4 ± 4,9	0,57
Nach ½ Jahr	(n=51)	(n=26)	(n=25)	
PaO ₂ (mmHg)	68,1 ± 16,2	63,8 ± 17,1	72,0 ± 14,7	0,18
PaCO ₂ (mmHg)	32,2 ± 3,9	32,9 ± 4	31,5 ± 3,9	0,36
Nach 1 Jahr	(n=49)	(n=26)	(n=23)	
PaO ₂ (mmHg)	67,6 ± 12,3	65,8 ± 10,3	69,3 ± 14,1	0,49
PaCO ₂ (mmHg)	33,4 ± 5,6	32,5 ± 5,5	34,3 ± 5,8	0,43
Nach 2 Jahren	(n=44)	(n=23)	(n=21)	
PaO ₂ (mmHg)	65,8 ± 10,6	66,2 ± 11,1	65,5 ± 10,6	0,87
PaCO ₂ (mmHg)	34,6 ± 6,3	33,1 ± 4,3	35,9 ± 7,5	0,26

Mittelwert ± Standardabweichung, PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck

3.4 Ergebnisse der Sechs-Minuten-Gehtests

Die Befunde der 6MWT zeigt Tabelle 9. Alle Werte sind normalverteilt. Kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant, obwohl die Gehstrecke zu Beginn der Studie in der Gruppe PFO- kleiner ist als in der anderen Gruppe. Allerdings gleichen sich die Werte im Verlauf deutlich an, sodass sie nach zwei Jahren fast identisch sind. Die Zunahme in beiden Gruppen von der Baseline zum 2-Jahres-Follow-up übersteigt dabei die MCID von 41 m für die PAH (52 m=16%; $P=0,93$ bzw. 100 m=37%; $P=0,16$).

Tabelle 9. Ergebnisse der Sechs-Minuten-Gehtests

	Gesamtkohorte	PFO +	PFO -	<i>P</i>
Gehstrecke (m)				
Diagnosestellung	300 ± 145 (n=53)	324 ± 149 (n=27)	269 ± 150 (n=26)	0,23
nach ½ Jahr	328 ± 133 (n=51)	344 ± 137 (n=26)	308 ± 130 (n=25)	0,41
nach 1 Jahr	351 ± 124 (n=49)	383 ± 121 (n=26)	315 ± 119 (n=23)	0,09
nach 2 Jahren	373 ± 107 (n=44)	376 ± 116 (n=23)	369 ± 99 (n=21)	0,85

Mittelwert ± Standardabweichung

3.5 Ergebnisse der Blutuntersuchungen

Die Werte zu den Blutbefunden zeigt Tabelle 10 auf der nächsten Seite. Nur die BNP-Werte sind nicht normalverteilt; entsprechend erfolgt hier die Angabe in Median und IQR. Auch hier weist kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen eine statistische Signifikanz auf. In beiden Gruppen nehmen die BNP-Werte über den Verlauf von zwei Jahren deutlich ab (180 pg/ml=79%, $P=0,41$ bzw. 246 pg/ml=78%, $P=0,14$).

Tabelle 10. Ergebnisse der Blutuntersuchungen

	Gesamtkohorte	PFO +	PFO -	P
Diagnosestellung	(n=53)	(n=27)	(n=26)	
BNP (pg/ml) (Median/IQR)	247 (314)	227 (364)	315 (362)	0,82 [§]
Crea (mg/dl) (Mittelwert/Stabw)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,34
K ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,6	4,1 ± 0,4	0,79
Na ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	141 ± 3	141 ± 3	141 ± 3	0,74
Hb (g/l) (Mittelwert/ Stabw)	152 ± 21	152 ± 23	152 ± 19	0,98
Nach ½ Jahr	(n=51)	(n=26)	(n=25)	
BNP (pg/ml) (Median/IQR)	182 (158)	126 (198)	182 (184)	0,65 [§]
Crea (mg/dl) (Mittelwert/ Stabw)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,61
K ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,52
Na ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	141 ± 3	141 ± 3	140 ± 4	0,32
Hb (g/l) (Mittelwert/ Stabw)	150 ± 21	151 ± 18	150 ± 24	0,88
Nach 1 Jahr	(n=49)	(n=26)	(n=23)	
BNP (pg/ml) (Median/IQR)	82 (52)	119 (115)	104 (47)	0,88 [§]
Crea (mg/dl) (Mittelwert/ Stabw)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,24
K ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,5	0,72
Na ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	141 ± 4	141 ± 3	140 ± 4	0,65
Hb (g/l) (Mittelwert/ Stabw)	150 ± 20	149 ± 23	152 ± 17	0,64
Nach 2 Jahren	(n=44)	(n=23)	(n=21)	
BNP (pg/ml) (Median/IQR)	46 (108)	47 (152)	69 (77)	0,46 [§]
Crea (mg/dl) (Mittelwert/ Stabw)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,29
K ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,5	0,23
Na ⁺ (mmol/l) (Mittelwert/ Stabw)	139 ± 4	140 ± 4	139 ± 5	0,39
Hb (g/l) (Mittelwert/ Stabw)	149 ± 21	150 ± 23	147 ± 18	0,60

BNP: brain natriuretic peptide, Crea: Kreatinin, K⁺: Kalium, Na⁺: Natrium, Hb: Hämoglobin, Stabw: Standardabweichung, §Analyse mit Mann-Whitney-U-Test

3.6 Ergebnisse zur Shuntdynamik

Von den 27 Patienten mit einem PFO konnten sieben hinsichtlich einer Shuntdynamik unter Valsalva-Manöver ausgewertet werden.

In diesem Kollektiv waren sechs Patienten (86%) weiblich und einer (14%) männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 42 ± 18 Jahren (arithmetisches Mittel, Standardabweichung) mit einem Streubereich von 19 – 69 Jahren. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine analytische Statistik verzichtet.

Die Ergebnisse der Patienten mit einer Shuntzu- oder abnahme sind in Tabelle 11 dargestellt.

Eine Shuntreduktion zeigte sich bei 6 Patienten. Bei einem erhöhte sich das Shuntvolumen. Ein zeitnahe RHK, 6MWT oder BNP-Wert lag bei sechs Patienten vor. Ein Vergleich der Ruhemesswerte (ohne Valsalva) der TCD ergab im Übrigen bei allen Patienten das gleiche Bild.

Tabelle 11. Ergebnisse zur Shuntodynamik

	1. Patient	2. Patient	3. Patient	4. Patient	5. Patient	6. Patient	7. Patient
MES							
Initial	Schauer	Schauer	30	22	20	25	Schauer
Verlauf	20	10	0	1	0	100	3
mPAP (mmHg)							
Initial	66	47	55	50	38	70	25
Verlauf	60	51	56	48	31	63	-
PVR (dyn s cm⁻⁵)							
Initial	1731	894	1565	820	760	1497	423
Verlauf	1012	945	624	840	323	1091	-
PAWP (mmHg)							
Initial	8	9	10	8	5	9	6
Verlauf	6	8	10	6	13	3	-
RAP (mmHg)							
Initial	3	7	13	4	3	6	3
Verlauf	2	9	15	3	9	5	-
CI (l/min/m²)							
Initial	1,6	1,8	1,0	2,6	1,6	2,1	1,9
Verlauf	2,6	1,9	2,4	2,5	2,0	2,8	-
gvSO₂ (%)							
Initial	50	61	56	64	65	71	67
Verlauf	67	65	63	70	65	70	-
Gehstrecke (m)							
Initial	250	250	210	404	520	-	514
Verlauf	479	280	260	484	446	263	-
BNP (pg/ml)							
Initial	290	86	388	65	-	-	46
Verlauf	90	119	268	29	84	107	-

MES: Mikroemboliesignal unter Valsalva, mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck, RAP: rechtsatrialer Druck, CI: kardialer Index, gvSO₂: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, BNP: brain natriuretic peptide

4. Diskussion

4.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

In dieser Arbeit wurden zwei Gruppen (PFO+ und PFO-) hinsichtlich verschiedener klinischer Parameter im Verlauf von zwei Jahren miteinander verglichen. Ziel war es, die Relevanz eines PFO bei PAH zu untersuchen,

In die Gruppe mit PFO wurden 27 Patienten, in die Gruppe ohne PFO 26 Patienten eingeschlossen. Die Häufigkeit des PFO lag im gesamten Patientenkollektiv bei 41,5% und damit höher als in vergleichbaren Studien [96-98]. In diesen wurde die Häufigkeit zwischen 19% und 26% angegeben. Hierfür könnten verschiedene methodische Faktoren in der Durchführung der Studien eine Rolle spielen. Die Einschlusskriterien waren PAH, Verträglichkeit gegenüber dem Kontrastmittel Echovist 300 sowie Hypoxämie ($\text{PaO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$) unklarer Ätiologie als Indikationsstellung zur Durchführung einer TCD. Letzteres wurde in den Vergleichsstudien nicht berücksichtigt, sodass dies möglicherweise die Diskrepanz erklärt.

In dieser Studie waren sowohl das Alter der Patienten bei Beginn der Beobachtung wie auch deren Geschlechterverhältnis in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Lediglich die Körpergröße (167 ± 12 vs. 172 ± 8 ; $P=0,04$) und das Gewicht (72 ± 16 vs. 80 ± 16 ; $P=0,05$) waren bei den Patienten ohne PFO größer. Iguchi et al. zeigten bereits, dass der Nachweis eines PFO mittels KM-TCD von der Größe und dem Gewicht eines Menschen abhängig ist. In diesen Fällen liege demnach aufgrund eines größeren Herzens ein langer Shunt vor, sodass das Kontrastmittel schwerer das Vorhofseptum passieren könne und keine MES entstehen [99]. Die bei uns gefundene statistische Signifikanz ist aber eher auf die häufige Durchführung der t-Tests zurückzuführen („multiples t-Testen“, Inflation des α -Fehlers).

Die Mehrheit der Patienten ließ sich im Beobachtungszeitraum in WHO-FC III und IV einstufen. Hier gab es im Verlauf leichte Unterschiede. Zu Beginn der Beobachtung überwiegte in der Gruppe PFO+ der Anteil von Patienten im Stadium III, in der Gruppe PFO- hingegen der Anteil von Patienten im Stadium IV. Im Verlauf konnte dieser Unterschied aber nicht weiterhin beobachtet werden; die Verteilung glich sich an. Auch eine Einordnung in WHO-FC II nahm in der Gruppe PFO+ nach einem halben Jahr um

mehr als das Dreifache zu und blieb dann auf konstantem Niveau, welches von der Vergleichsgruppe erst nach zwei Jahren erreicht wird. Insgesamt wurden die Patienten mit einem PFO somit besser eingestuft. Eine Einstufung in WHO-FC I lag zu keinem Zeitpunkt bei keiner Gruppe vor. Bei der Schweregradeinschätzung handelt es sich allerdings um eine subjektive Methode ohne allzu hohen Stellenwert. Sie ist abhängig von der Erfahrung des Arztes und der Angabe des Patienten. Ebenso sind die Übergänge zwischen den einzelnen Schweregrade fließend. Deshalb lässt sich hier nicht der Schluss ziehen, dass die Patienten mit PFO „gesünder“ wären und damit ggf. einen Überlebensvorteil hätten.

Die Ergebnisse bei den objektiv durch Rechtsherzkatheter und BGA gemessenen bzw. berechneten hämodynamischen Werte mPAP, PVR, PAWP, RAP, HZV, CI, gvSO₂, PaO₂ und PaCO₂ zeigen ebenfalls zu keinem Zeitpunkt einen Unterschied. Es fällt jedoch ein Abfall des PVR in beiden Gruppen von zweiten zum dritten Follow-up gleichermaßen um 175 dyn s cm⁻⁵ auf (18%; $P=0,13$ bzw. $P=0,15$). Anschließend steigt er ungleichmäßig wieder um 149 dyn s cm⁻⁵ (19%; $P=0,79$) bzw. 21 dyn s cm⁻⁵ (3%; $P=0,93$). Eine statistische Signifikanz dieses Verlaufes ergab sich dabei nicht.

Beachtenswert ist auch der deutliche Anstieg des PaO₂ in der Gruppe PFO- von der Baseline zum ersten Follow-up um 10,4 mmHg (17%; $P=0,07$). In der Vergleichskohorte fiel er dagegen um 1,9 mmHg (2%; $P=0,64$). Der unterschiedliche Verlauf erreicht zwar nicht das angegebene Signifikanzniveau. Er ist aber trotzdem deutlich. Dies könnte als ein Hinweis für vorteilhafte Eigenschaften bei verschlossenem PFO hinsichtlich der Hypoxämie betrachtet werden, da sich eine tendenziell bessere Oxygenierung zeigt. Allerdings ist im weiteren Verlauf ein solcher Trend nicht zu beobachten; die PaO₂-Werte zeigten in der weiteren Verlaufsbeobachtung nur noch marginale Veränderungen. Die Tendenz lässt sich damit nicht erhärten. Dies könnte an den geringen Fallzahlen liegen.

Die im 6MWT bestimmte submaximale Belastbarkeit (Gehstrecke) zeigte initial ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (324 m ± 149 bzw. 269 m ± 150; $P=0,23$). Doch auch hier zeigt sich eine Verbesserung der Gehstrecke in der Gruppe PFO- nach der ersten Messung, wobei diese Gruppe auf einem schlechteren Niveau begann. Die Werte nehmen hier um 39 m (14%; $P=0,55$) zu, während sie sich in der anderen Gruppe lediglich um 20 m (6%; $P=0,30$) verbessern. In beiden Gruppen steigt die Gehstrecke im Verlauf dann weiter. Die Werte der Gruppe PFO+ verbessern sich

nach einem Jahr um 39 m (11%; $P=0,01$), die der anderen Gruppen nur um 7 m (2%; $P=0,83$). Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich sogar ein recht deutlicher Unterschied beider Gruppen von 68 m mit einem P -Wert von 0,09 zugunsten der Gruppe PFO+. Hier ist sogar der Verlauf statistisch signifikant. Doch zum letzten Messzeitpunkt sinkt die Gehstrecke in der Gruppe PFO+ leicht, während PFO- aufholt (7 m=0,2%; $P=0,05$ bzw. 54 m=17%, $P=0,13$). Die Gehstrecke ist dann nahezu identisch ($376 \text{ m} \pm 116$ bzw. $369 \text{ m} \pm 99$; $P=0,85$). Hieraus lassen sich somit keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil eines PFO bei PH-Patienten ziehen, wobei auch ein Bias durch die kleinen Gruppen bedacht werden muss. Lediglich eine klinische Verbesserung insgesamt ist festzustellen, da die Zunahme in beiden Gruppen von der Baseline zum 2-Jahres-Follow-up (52 m=16%; $P=0,93$ bzw. 100 m=37%; $P=0,16$) die MCID von 41m für die PAH übersteigt.

Auch die aus dem Routinelabor übernommenen Blutwerte ergaben keine Hinweise auf mögliche Unterschiede. Das spezifische BNP als Marker einer Herzinsuffizienz lag bei Patienten ohne PFO nicht höher als bei jenen mit PFO. Würde das PFO gemäß der oben beschriebenen Hypothese zur einer Druckentlastung beitragen, wäre zu erwarten, dass Patienten mit PFO einen geringeren Schweregrad oder keine Herzinsuffizienz aufzeigen würden. Dieses Ergebnis hätte die Einschätzung der Funktionsklassen objektiv untermauert, bei der die Patienten der Gruppe PFO+ etwas besser eingestuft worden sind als die der anderen Gruppe. Diese Beobachtung kann somit nicht durch eine objektive Messung gestützt werden. Es fällt allerdings auf, dass die BNP-Werte in beiden Gruppen im Verlauf der zwei Beobachtungsjahre deutlich um 180 pg/ml (79%; $P=0,41$) bzw. 246 (78%; $P=0,14$) abnehmen. Nach zwei Jahren wird sogar der Normbereich erreicht. Hier ist eine Wirkung der spezifischen PH-Therapie in beiden Gruppen erkennbar. Es muss jedoch bedacht werden, dass das BNP vom Alter, Geschlecht und der Nierenfunktion (falsch-hohe Werte bei Niereninsuffizienz) abhängig ist [3].

In dieser Studie wurde erstmals die Dauer zwischen der Verordnung einer ersten sowie zusätzlichen medikamentösen PH-spezifischen Therapie (PDE5i, ERA, Prostanoiden) bei Patienten mit und ohne PFO untersucht (Dauer einer Monotherapie bzw. „time to clinical worsening“). Die Patienten beider Gruppen kamen im Durchschnitt mehrere Jahre mit einer *Monotherapie* aus. Dieser Zeitraum ist in seiner Länge nicht statistisch signifikant (Analyse mittels Log-Rang-Test); beide Kurven verlaufen sogar nahezu

parallel. Folglich lassen sich aus diesen Messungen keine Rückschlüsse auf mögliche Unterschiede herleiten. Vergleichbare Untersuchungen mit höheren Patientenzahlen müssten durchgeführt werden, um das Ergebnis zu verifizieren.

Das Gesamtüberleben wurde in den Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen zeigte keine statistische Signifikanz (Analyse ebenfalls mittels Log-Rang-Test). Somit konnte nicht gezeigt werden, dass ein PFO die Mortalität der PAH verbessert. Allerdings war zum einen das Patientenkollektiv sehr klein und zum anderen konnten nur die ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung untersucht werden. Bei längeren Beobachtungszeiträumen könnte eine Relevanz des PFO zeigen. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen kann ein günstiger Effekt langfristig vermutet werden, wenn im Falle eines akuten Druckanstiegs in der Pulmonalarterie („Pulmonalarterienkrise“) ein Vorwärtversagen des linken Herzens verhindert wird. Über einen Rechts-Links-Shunt ist eine Kompensation dieses Vorwärtversagens durch eine Erhöhung des Schlagvolumens denkbar [14]. Eine längere Beobachtung wäre daher nötig, um dann ggf. einen Vorteil eines PFO zu belegen und die formulierte Hypothese zu verifizieren. Auch eine retrospektive Studie kann hier hilfreich sein, wenn so ein längerer Beobachtungszeitraum erfasst werden kann. Es müssten auch die Fallzahlen erhöht werden, da das Ereignis eines low cardiac output-Versagens der linken Kammer selten auftritt.

Falls eine Druckentlastung des rechten Herzens zu einer verbesserten Prognose führt, indem die Nachlast eines Cor pulmonale möglicherweise durch einen Rechts-Links-Shunt verringert wird, ist auch hier eine längere Beobachtung notwendig, um diesen Einfluss zu messen. Denn bei einem Cor pulmonale handelt es sich um einen chronischen Prozess, der in den meisten Fällen erst nach mehreren Jahren zu einer Rechtsherzinsuffizienz und -versagen führt. Folglich kann wahrscheinlich auch erst nach mehreren Jahren diese finale Erkrankung zu einem Unterschied in der Überlebensrate führen.

Zusammenfassend konnten in dieser prospektiven Kohortenstudie keine relevanten Unterschiede für den Verlauf der PAH zwischen Patienten mit versus ohne PFO ermittelt werden. Aufgrund der methodischen Mängel wie die relativ geringe Anzahl der beobachteten Patienten und für die Erkrankung der PAH kurze Beobachtungsphase (zwei Jahre) sind Aussagen für die klinische Praxis nur vorbehaltlich herzuleiten. Unter

Berücksichtigung unserer Ergebnisse kann keine Notwendigkeit einer PFO-Diagnostik bei Patienten mit PAH hergeleitet werden. Um die Relevanz eines PFO im Langzeitverlauf zu identifizieren, müssen weitere Untersuchungen erfolgen, dann jedoch mit methodisch robustem Design.

4.2 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand

Rozkovec et al. vermuteten einen Einfluss des PFO auf das Gesamtüberleben bei pulmonaler Hypertonie. Diese Arbeit wird heute noch in den aktuellen Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie der European Society of Kardiologie und European Respiratory Society als Referenz herangezogen. Es wurden 34 Patienten beobachtet, von denen vier eine PPH und ein unabhängig von der Studie diagnostiziertes PFO (12% des Studienkollektivs) aufwiesen. Diese vier Patienten überlebten länger als fünf Jahre, wohingegen 18 Patienten – alle ohne PFO – innerhalb der ersten fünf Beobachtungsjahre verstarben. Es wurde angenommen, dass es durch das PFO zu einer Druckentlastung des rechten Ventrikels über das PFO sowie einer ausreichenden diastolischen Füllung der linken Kammer kommt. Weitere Zusammenhänge, wie die Veränderung weiterer Kreislaufparameter und wie diese sich im Verlauf veränderten, standen nicht im Fokus der Untersuchung.

Ebenfalls kritisch muss bei dieser Studie die niedrige Fallzahl und der geringe Anteil an Patienten mit einem PFO betrachtet werden. Eine generelle Aussage aufgrund dieser Ergebnisse ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Auch ein direkter Vergleich mit der aktuellen Studie ist aufgrund der mittlerweile differenzierteren Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nicht möglich. Insgesamt müssen die Ergebnisse dieser Studie kritisch betrachtet werden.

Im Einklang mit unseren Ergebnissen konnte in den Jahren 1987, 1988 und 1993 eine Relevanz des PFO für den Verlauf des PAH *nicht* gefunden werden [96-98]. Hämodynamische Parameter, Belastungstests und insgesamt ein günstigere Prognose konnte nicht auf die Existenz eines PFO zurückgeführt werden.

Dies bestätigten Glanville et al. (Studie von 1987) bei 90 untersuchten Patienten, die an einer PPH erkrankt waren. Verschiedene klinische Parameter wie RAP, mPAP oder ein PFO hatten hier keinen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten. Lediglich ein niedriges HZV beeinflusste (unabhängig vom Vorhandensein eines PFO) die Prognose ungünstig.

Okubo et al. (Studie von 1988) konnten bei 21 Patienten keine Korrelation zwischen der Lebenserwartung und anderen Faktoren (Alter bei Beginn der Erkrankung, hämodynamische Werten aus Rechtsherzkatheteruntersuchungen, PFO) herstellen. Eine Korrelation wurde lediglich zwischen der Lebenserwartung und dem kardialen Index sowie dem Lungengefäßwiderstand bei PPH in Assoziation mit Schwangerschaft gefunden. In unserer Studie wurden diese Werte ebenfalls betrachtet, jedoch nicht in Korrelation mit der Lebenserwartung gesetzt. Es fand lediglich ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen statt, bei dem sich wie beschrieben kein relevanter Unterschied fand.

Mit der vorliegenden Arbeit stimmen die Ergebnisse der Studien von 1987 und 1988 insofern überein, dass in beiden Studien mit jungem Patientenkollektiven (Mittel 29 Jahre) kein Einfluss eines PFO auf die Prognose der PH gefunden werden konnte. In beiden Studien lag die Häufigkeit des PFO in derselben Größenordnung (19% bzw. 24%). Beide Studien hatten nicht das primäre Ziel den Einfluss eines PFO zu untersuchen, sondern generell prognostische Faktoren für die PH zu erfassen.

Dagegen beabsichtigten Nootens et al. (Studie von 1993) gezielt die Rolle des PFO für die Prognose der PH zu bestimmen. Diese untersuchten 58 Patienten mit pulmonaler Hypertonie; bei 15 Patienten wurde mittels transösophagealer Echokardiographie ein PFO detektiert. Bei sehr gut dokumentierten klinischen und paraklinischen Parametern fand sich keiner, der durch die Existenz eines PFO beeinflussbar war. Ein PFO hatte demnach *keinen* messbaren Einfluss auf die Prognose und verbesserte auch nicht die Lebenserwartung.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit sind mit den Schlussfolgerungen aus der von Nootens et al. durchgeführten Studie vergleichbar. In beiden Studien wurden Kollektive mit vergleichbarer Fragestellung untersucht (siehe Tabelle 12). Entscheidender Unterschied der beide Arbeiten stellt die Methodik zu PFO-Diagnose dar. Nootens et al. untersuchten ihre Patienten mittels TEE, wogegen wir in unserer Studie die Methode der kontrastmittelgestützten transkraniellen Dopplersonographie nutzten. Auch wenn die TEE für einige Autoren derzeit den Goldstandard darstellt, ist die TCD bei standardisierter Durchführung vergleichbar. Wir wählten letzteres, da diese relativ risikoarm ist und beliebig wiederholt werden kann, wodurch eine Verlaufsuntersuchung des Rechts-Links-Shunts möglich ist.

Tabelle 12. Gegenüberstellung: Nootens et al. und aktuelle Studie

	Nootens et al. (1993) (n=58)	Aktuelle Studie (n=65)
Untersuchungsmethode	TEE	TCD
PH-Unterform	40 (69%) primäre PH, 18 (31%) sekundäre PH	65 (100%) PAH
Anzahl Patienten		
PFO +	15 (26%)	27 (41,5%)
PFO -	43 (74%)	26 (40%)
extrakardialer Shunt	-	12 (18,5%)
mPAP (mmHg)		
PFO +	54 ± 11	50 ± 12
PFO -	55 ± 18	46 ± 12
PAWP (mmHg)		
PFO +	6 ± 2	8 ± 3
PFO -	9 ± 4	8 ± 3
HZV (l/min)		
PFO +	4,0 ± 1,3	3,70 ± 1,03
PFO -	4,5 ± 1,6	4,21 ± 1,91
gvSO₂ in Ruhe (%)		
PFO +	-	62,3 ± 8,7
PFO -	-	62,7 ± 10,1
Gesamtüberleben (%)		
PFO +		
1 Jahr	70 ^{&}	96
2 Jahre	-	82
3 Jahre	49 ^{&}	-
PFO -		
1 Jahr	67 ^{&}	89
2 Jahre	-	74
3 Jahre	47 ^{&}	-
Belastbarkeit		
PFO +	311 ± 211 Sekunden	324 ± 149 Meter
PFO -	367 ± 246 Sekunden	269 ± 150 Meter

PFO: persistierendes Foramen ovale, TEE: transösophageale Echokardiographie, TCD: transkranielle Dopplersonographie, PH: Pulmonale Hypertonie, PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie, mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck, PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck, HZV: Herz-Zeit-Volumen, gvSO₂: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, &: Berechnung anhand einer Formel der National Institutes of Health

Der damaligen Klassifikation entsprechend unterteilten Nootens et al. ihre Patienten in die primäre und sekundäre PH. Beide Einteilungen existieren heute nicht mehr. Die historische PPH entspricht heute der IPAH und HPAH, welche beide wiederum zu der PAH gehören. Die PPH-Patienten entsprechen also in Teilen den PAH-Patienten in der vorliegenden Studie. Aber welche genauen Ursachen die Patienten mit *sekundärer* PH hatten, ist retrospektiv nicht mehr feststellbar. Falls die PH z.B. auf eine HIV-Infektion zurückzuführen war, würden sie heute auch als PAH klassifiziert werden. Bei z.B. einer COPD hingegen würde sie heute in die Kategorie Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen (dritte Gruppe) eingeordnet werden.

Die Fallzahlen in beiden untersuchten Patientenkollektiven waren gering (58 bzw. 65 Patienten). In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei der manifesten pulmonal arteriellen Hypertonie um eine sehr seltene klinisch erfasste Erkrankung handelt (Prävalenz 15-50 Fälle/Million in Europa [3]), konnte in beiden Studien dennoch eine hohe Anzahl an Patienten rekrutiert werden. Zudem haben wir nur Patienten in die Studie einbezogen, deren Erstdiagnose bei Beginn erst kürzlich zurück lag und die noch nicht PH-spezifisch therapiert wurden.

Das durchschnittliche Patientenalter erweist sich in der Studie von Nootens et al. mit 42 ± 11 Jahren und einem Streubereich von 15 bis 69 Jahren etwas jünger und das Geschlechterverhältnis weniger ausgeglichen bei 44 weiblichen und 14 männlichen Patienten als in der vorliegenden Studie. In dieser lag das durchschnittliche Alter bei 57 ± 15 Jahren mit einem Streubereich von 19 bis 77 Jahren bei 25 weiblichen und 28 männlichen Patienten.

Nootens et al. berechneten das Gesamtüberleben anhand einer empfohlenen Formel der National Institutes of Health [43]. Die Überlebensstatistik ist deshalb nur bedingt mit dem in der vorliegenden Arbeit direkt ermittelten Gesamtüberleben vergleichbar. Die Belastbarkeit wurde anhand eines Fahrradergometers nach Naughton protocol ermittelt. Sie ist mit dem 6MWT nur sehr eingeschränkt vergleichbar. Daher bleibt nur festzustellen, dass die Autoren auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden konnten.

Die Werte wurden in der Studie von Nootens et al. zum Zeitpunkt des Nachweises des PFO gestellt. Eine PH war bei diesen Patienten bereits früher diagnostiziert worden. In der vorliegenden Studie wurden die Werte zur Hämodynamik, Belastung und Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung PAH ermittelt. Dennoch zeigen

sich hier sehr ähnliche Werte in beiden Studien. Die Sauerstoffsättigung wurde von Nootens im arteriellen Blut bestimmt (87% bei PFO+, 89% bei PFO-). Ein Vergleich mit der von uns im gemischtvenösen Blut gemessenen Sättigung ist daher nicht möglich. In beiden Fällen war jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen messbar. Dauer einer einfachen PH-spezifischen Therapie („time to clinical worsening“), Partialdrücke von O₂ und CO₂, Bestimmung der Funktionsklasse nach der WHO und weitere Blutanalysen finden in der Studie von Nootens et al. keine Erwähnung. Ebenso wurden die Gruppen nicht im Verlauf mehrerer Jahre beobachtet. Diese Daten geben die Möglichkeit, die Fragestellung konkreter zu beantworten. Sie sind als zusätzlicher Beitrag zu werten und untermauern das Fazit von Nootens et al., dass kein Unterschied gefunden werden kann.

Den fehlenden Unterschied zwischen PH-Patienten mit PFO und PH-Patienten ohne PFO bei den erhobenen Parametern begründeten Nootens et al. mit der Hypothese, dass über ein Foramen ovale nur ein kleiner Rechts-Links-Shunt zustande kommen könne und ein PFO nicht mit einem ASD, einer atrialen Septostomie, einem VSD oder gar einem Eisenmenger-Syndrom gleichgesetzt werden dürfe, bei denen ein protektiver Effekt ggf. größer ausfällt. Somit kann über ein PFO weder eine Druckentlastung des rechten Ventrikels noch eine verbesserte Füllung der linken Kammer zustande kommen. Ein Einfluss des PFO findet sich nach unseren Daten auch im Verlauf von zwei Jahren sowie unter Betrachtung weitere Daten wie die „time to clinical worsening“ nicht. Warum es bei den Fehlern im Herzseptum zu einer Verbesserung der Prognose komme (wie in älteren Studien postuliert), muss noch näher untersucht werden.

4.3 Interpretation der Ergebnisse bezüglich pathophysiologischer Mechanismen

In Übereinstimmung mit bereits publizierten Daten zeigte unsere Studie keinen relevanten Einfluss eines vorhandenen PFO für den Verlauf der PH. Dennoch kann aufgrund der aktuell verfügbaren Daten keine definitive Aussage bei einer ausgeprägten PH mit Ausbildung eines Cor pulmonale gemacht werden. Die Annahme, dass es durch einen Rechts-Links-Shunts über ein PFO bei einem Cor pulmonale chronicum zu einer Entlastung des rechten Ventrikels kommt, setzt voraus, dass ausreichend Blutvolumen über solch einen Shunt in das linke Herz gelangt. Bei einer atrialen Septostomie, einem ASD, einem VSD und insbesondere bei einem Eisenmenger-Syndrom könnte dies

möglich sein. Die Größe dieser Defekte bzw. unterstützend die Druckumkehr bei Eisenmenger-Patienten sind wahrscheinlich ausreichend für eine Druckentlastung des rechten Ventrikels. Dieser Mechanismus könnte die viel bessere Prognose von Patienten mit PH und diesen Defekten gegenüber denen ohne Fehler in der Herzscheidewand zumindest teilweise erklären. Ein PFO hingegen ist in den meisten Fällen anatomisch zu klein (Größe einer Kathetersonde) und funktionell verschlossen, so dass kein wirksamer Rechts-Links-Shunt zustande kommen kann, um eine effiziente Entlastung des Cor pulmonale chronicum herbeizuführen.

Eine Antwort auf die Frage, warum Patienten mit Eisenmenger-Syndrom (einer Unterform der PAH) eine deutlich bessere Prognose haben, fanden Hopkins et al. [63]. Sie fanden heraus, dass bei Eisenmenger-Syndrom eine besondere Hämodynamik und Morphologie des Herzens besteht. Dieses entspricht in seinem Aufbau mehr dem Herz eines Fetus als dem eines gesunden Erwachsenen. Aufgrund der Shunts auf Ventrikel- oder auch auf Vorhofebene sind beide Herzkammern ähnlich wie im fetalen Herz gleichen Belastungen ausgesetzt, sodass die ventrikulären systolischen Druckverhältnisse in beiden Kammern gleich hoch und die Ventrikelwände gleichermaßen hypertroph sind. Aufgrund dieser biventrikulären Funktion kommt es im rechten Ventrikel anders als bei gesunden Erwachsenen im Lauf der Kindheit nicht zu einem Zurückbilden der rechtsventrikulären myokardialen Wandstärke, sondern zu einem Fortbestehen der Hypertrophie. Wenn ein Mensch die hohe Volumenbelastung und die Folgen eines Rechts-Links-Shunts in der Kindheit (prä-Eisenmenger-Phase) überlebt, ist das rechte Herz ein Leben lang für hohe Belastungen trainiert. Dagegen ist die Wand des rechten Herzens eines Patienten, der erst im späten Leben eine PH erleidet, schwächer ausgebildet; es pumpt stets lediglich gegen das Niedrigdrucksystem der Lunge. Auf eine chronische Druckbelastung bei pulmonaler Hypertonie reagiert es zwar mit einer Hypertrophie, für dieses ist es dann aber physiologisch nicht konstruiert. Langfristig entwickelt sich ein Cor pulmonale chronicum mit den genannten Folgen: Dilatation, Dysfunktion und Rechtsherzinsuffizienz.

Diese Folgen entstehen bei Erwachsenen mit Eisenmenger-Syndrom nicht in der gleichen zeitlichen Kürze wie bei Patienten mit einer IPAH oder anderen Unterformen. Trotz einer chronischen Drucksteigerung in der Lungenstrombahn haben diese Menschen ein morphologisch anders konfiguriertes rechtes Herz als gesunde oder an PH erkrankte Erwachsene.

Die besondere Morphologie des rechten Ventrikels bei Menschen mit Eisenmenger-Syndrom dürfte ein möglicher Grund sein, dass sie bei einer PH eine günstigere Prognose aufzeigen als solche mit einer PH aufgrund anderer Ätiologie und ohne Eisenmenger-Syndrom. Es könnte sogar sein, dass die angepasste Morphologie der vorherrschende Grund für die bessere Prognose ist und nicht wie anderweitig postuliert die Hypothese einer Entlastung des rechten Ventrikels durch einen Rechts-Links-Shunt. Dann würde auch ein PFO als möglicher positiver Einflussfaktor weiter in den Hintergrund rücken, da es über dieses bestenfalls zu einer sehr kleinen und klinisch nicht relevanten Druckentlastung kommen könnte. Allerdings ist die Hypothese „Druckentlastung“ nicht völlig zu verwerfen, da Patienten mit einem ASD sowie im Zustand nach einer atrialen Ballonseptostomie ebenfalls ein Benefit haben.

Eine mögliche Erklärung für den Nutzen der Ballonatrioseptostomie (BAS) bei schwerstkranken Patienten mit einer PAH und das Ausbleiben eines gleichen Effekts durch ein PFO, obwohl über beide septalen Öffnungen ein Rechts-Links-Shunt möglich ist, könnte die Größe der jeweiligen Öffnung sein. Die interatriale Öffnung nach BAS hat in der Regel die Größe eines Bleistiftes, während ein PFO meistens lediglich die Größe einer Kathetersonde hat. Selbst wenn es zu einer Druckentlastung des rechten Herzens im Sinne eines Ventils kommen kann, dann ist dieses bei einem PFO möglicherweise zu klein. Hinzu kommt aber auch die unterschiedliche Akuität. Bei einem BAS entsteht der Rechts-Links-Shunt akut, es kommt innerhalb kürzester Zeit zu einer Entlastung. Bei einem PFO ist dieser Prozess chronisch. Das heißt, dass das rechte Herz an die besonderen hämodynamischen Verhältnisse bei Vorliegen eines PFO adaptiert ist, und eine Dekompression dann nicht mehr erfolgt. Das rechte Herz verändert sich im Verlauf, ohne zu einem Zeitpunkt eine akute Entlastung zu erfahren.

Um die genaue Pathophysiologie und Gründe für das Benefit bei PH-Patienten mit ASD und Atrioseptostomie besser zu verstehen, sind dennoch weitere Untersuchungen notwendig. Bei einem besseren Verständnis der Zusammenhänge könnte geklärt werden, warum die eine Art von Rechts-Links-Shunts einen Einfluss auf die Prognose hat, die andere Art aber eher nicht.

4.4 Relevanz der Shuntodynamik

In der vorliegenden Studie konnte bei einigen Patienten durch erneute Untersuchung auf ein PFO eine Shuntodynamik nachgewiesen werden. Im Januar 2011 wurde die Produktion und Vermarktung des Kontrastmittels Echovist aus wirtschaftlichen Gründen eingestellt, sodass keine weiteren Patienten reevaluiert werden konnten. Jede andere Möglichkeit, eine TCD durchzuführen (z.B. mit Kochsalz) wäre nicht mit der ersten Messung vergleichbar. Daher konnten nur sieben Patienten erneut mit der TCD zur Evaluierung einer Shuntodynamik untersucht werden.

Bei sechs dieser Patienten nahm das Volumen des Rechts-Links-Shunts ab und bei einem stieg es. Eine analytische Statistik konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht erstellt werden. Auch hämodynamische Parametern korrelierten nicht mit einer Shuntvolumenänderung. Hier könnte eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv mehr Erkenntnisse zeigen.

Bei fünf Patienten kam es im Verlauf zu einer deutliche Shuntreduktion von bis zu 100%. Gemäß der Kategorisierung in 4 Gruppen befanden sich zwei Patienten bei der ersten Messung in der vierten Kategorie, bei der Follow-up-Messung aber in der dritten. Ein anderer konnte von der vierten in die zweite Kategorie herabgestuft werden. Ein weitere Patient wurden bei der ersten Messung in die dritte Kategorie eingeordnet, im Verlauf in die zweite. Zwei weitere wurden von der dritten in die erste herabgestuft. Lediglich die Kategorie eines Patient musste von der dritten auf die vierte angehoben werden.

Dies gibt einen Hinweis darauf, dass der Rechts-Links-Shunt über ein PFO nicht permanent die gleiche Größe besitzt. Einerseits kann ein funktionell verschlossenes PFO durch maximale körperliche Belastung und Valsalva-Manöver eröffnet werden [60], andererseits scheint es sich bei abnehmenden Druckverhältnissen im kleinen Kreislauf zu verschließen. Allerdings kann diese Dynamik mit keinem hämodynamischen Wert erklärt werden: die Werte mPAP, PAWP und RAP sind nahezu konstant; der PVR steigt bei einigen Patienten, während er bei anderen fällt. Insbesondere beim 4. Patienten konnte ein starker Abfall des Shuntvolumens bei einer *Erhöhung* des PVR beobachtet werden. Die Gehstrecken im 6MWT sind ebenso unauffällig verändert wie die BNP-Werte als Marker einer Herzinsuffizienz. Die SO_2 nimmt bei einigen Patienten mit einer Shuntreduktion zu. Möglicherweise zeigt sich hier eine Kompensation der durch den Rechts-Links-Shunt verursachten Hypoxämie.

Auch die vierfache Vermehrung von MES beim 6. Patienten lässt sich nicht mit einem weiteren erfassten Parameter erklären. Der PVR sinkt sogar um 27%, sodass eine Abnahme des Shuntvolumens angenommen werden müsste.

Es kann aber die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der funktionelle Status eines PFO variabel ist. Selbst bei diesen PAH-Patienten, deren rechtes Herz im Vergleich zur Normalbevölkerung einem erhöhten pulmonalen Widerstand ausgesetzt ist, wird ein Shuntvolumen tendenziell kleiner, sobald eine PH medikamentös therapiert wurde. Weitere Untersuchungen sind von klinischem Interesse, um die Pathophysiologie der Shundynamik eines Rechts-Links-Shunts über ein PFO bei PAH besser zu verstehen. Aufgrund der methodischen Einschränkungen der TCD wäre auch eine Evaluation mittels TEE wünschenswert. Mit weiteren Erkenntnissen könnte besonders das spontane funktionelle Verschließen des PFO genutzt werden, um die Indikation für einen invasiven Verschluss des PFO individuell zu treffen. Im Falle eines spontanen funktionellen Verschlusses wäre eine Intervention ggf. nicht nötig. Und falls ein PFO doch eine Relevanz bei PAH hat, ist diese vielleicht nur deshalb nicht messbar, weil es im Verlauf kleiner wird bzw. verschließt und damit günstige Effekte nicht mehr verursacht werden können.

Die Aussagekraft dieser Teilstudie ist durch die geringen Fallzahlen limitiert. Allerdings stellt sie einen bisher nicht publizierten Verlauf eines Shuntvolumens von PAH-Patienten mit PFO dar.

Weil aufgrund der geringen Fallzahl keine analytische Statistik erfolgt war, konnte das Ziel „Einfluss der Shundynamik auf die Prognose“ nicht evaluiert werden. Es sei an dieser Stelle lediglich angemerkt, dass keiner der sieben Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben war. Desweiteren verbessern sich die prognoserelevanten Werte zu gvSO₂, Gehstrecke und BNP bei den Patienten mit einer Shuntreduktion teilweise deutlich. Auch wenn durch unsere Studie dies nicht endgültig geklärt werden kann, ist ein Zusammenhang der Shundynamik im Verlauf und eine günstige Prognose der PH zu vermuten.

Zwei andere Studien zur Shundynamik zeigten bereits ein ähnliches Ergebnis bei Patienten mit einem kryptogenen Hirninfarkt in der Krankengeschichte und mittels TCD diagnostiziertem PFO. In der einen konnten gezeigt werden, dass bei 31 von 102 Patienten eine Reduktion des Shuntvolumens vorlag; bei 14 von den 31 war ein Rechts-

Links-Shunt sogar nicht mehr nachweisbar [74]. In der anderen war bei 27 von 39 Patienten eine Verminderung des Shuntvolumens gemessen worden, bei denen das PFO nochmals mittels TCD verifiziert wurde [100]. In der zweiten Arbeit versuchten die Autoren, diese Shundynamik mit verschiedenen möglichen Einflussfaktoren wie ein atriales Septumaneurysma, pulmonale Embolien und tiefen Beinvenenthrombosen zu begründen. Doch auch hier konnte keine eindeutige Korrelation zwischen diesen Faktoren und der Shundynamik gefunden werden. Lediglich der zeitliche Abstand zwischen der ersten Untersuchung auf ein PFO und der zweite war klinischen bedeutsam, denn je später die zweite durchgeführt wurde, desto wahrscheinlich war eine Reduktion des Volumens zu beobachten. Dieses Ergebnis unterstützt die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen, dass das Shuntvolumen zwar scheinbar mit der Zeit kleiner wird bzw. sogar nicht mehr nachweisbar ist, aber diese Dynamik nicht mit einem hämodynamischen Parameter wie z.B. dem PVR korreliert.

4.5 Methodische Einschränkungen der präsentierten Studien

Die Patienten wurden mittels Kontrastmittel-TCD zum Nachweis eines PFO untersucht. Diese Methode gilt mittlerweile gleichwertig mit der TEE als Goldstandard zum Nachweis eines Rechts-Links-Shunts [65]. Die TCD ist ein geringinvasives, sehr sicheres, kostengünstiges und in der Neurologie etabliertes Verfahren. Während der Durchführungen für diese Studie wurden strikt alle Standards, die für diese Untersuchung definiert wurden, eingehalten.

Zahlreiche Studien zur TCD haben ergeben, dass die Größe eines Rechts-Links-Shunts semiquantitativ durch die absolute Anzahl von MES bestimmt werden kann. Es ist allerdings nicht abschließend geklärt, ob anhand der Größe und dem Zeitpunkt des Auftretens von MES nach Kontrastmittel-Gabe eine Differenzierung in intra- sowie extrakardiale Shunts möglich ist. Einige Autoren geben ein Zeitfenster von <30 Sekunden als Nachweis eines intrakardialen Shunts an. Andere halten eine Differenzierung anhand des Zeitfensters und der Größe für unmöglich [75].

Falls ein intrakardialer Shunt diagnostiziert sein sollte, ist dessen genaue Ursache – ein PFO, ein ASD oder ein VSD – mit der TCD ebenfalls nicht möglich. Ein ASD oder ein VSD haben ein größeres Shuntvolumen als ein PFO. In diesem Falle hätte die TCD hoch-positive Messungen ergeben. Dieser Nachteil kann ohne aufwendigere Untersuchung (z.B. TEE mit Kontrastmittel) allerdings nicht ausgeglichen werden.

In der vorliegenden Studie wurde ein Zeitfenster von <30 Sekunden zum Nachweis eines Rechts-Links-Shunts über ein PFO gewählt. Ein intrakardialer Shunt ist dadurch wahrscheinlich, ein extrakardialer aber nicht ausgeschlossen. Auch ist so nicht nachgewiesen, dass der Rechts-Links-Shunt tatsächlich über ein PFO zustande kam. Deshalb ist eine Verifizierung mittels TEE sinnvoll, allerdings deutlich belastender und aufwendiger für die Patienten. In der aktuellen Studie wurde daher auf diese Methode verzichtet.

Aufgrund der enorm hohen Prävalenz eines PFO (20-35%) in der Gesamtbevölkerung kann aber davon ausgegangen werden, dass bei einem positiven Ergebnis in der TCD ein PFO diagnostiziert worden ist.

4.6 Ausblick

Ein kleines PFO, wie es in der Bevölkerung am häufigsten vorkommt und in dieser Studie untersucht wurde, ist bei PAH häufig (41,5%), hat aber in der Kohorte dieser Studie sowie in vergleichbareren Arbeiten offensichtlich keine Relevanz für den Krankheitsverlauf der pulmonal (arteriellen) Hypertonie. Solange dies nicht definitiv geklärt wurde, kann in der Praxis weder eine auf eine Abklärung einer PAH bei geplantem Verschluss eines PFO noch auf eine PFO-Untersuchung bei einer PAH verzichtet werden.

Die Substudie zeigte bei einigen Patienten eine Shuntreduktion, ohne dass diese mit hämodynamischen Parametern wie dem PVR begründet werden konnte. Die Patienten mit einer Verkleinerung der Shuntmenge wiesen aber teils deutlich bessere Werte in wichtigen Prognoseparametern wie gvSO₂, Gehstrecke im 6MWT oder BNP auf.

Weitere Arbeiten sind notwendig, um die Relevanz von Rechts-Links-Shunts bei pulmonaler Hypertonie zu untersuchen. Studien zum Vergleich von Patientengruppen mit und ohne ASD, einem großen PFO (z.B. >5 mm) mit einem ASA oder eine Gegenüberstellung von Patienten mit ASD und PFO dürften von zukünftigem Interesse sein.

5. Zusammenfassung

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronische Erkrankung der Blutgefäße in den Lungen. Sie kann unbehandelt innerhalb weniger Jahre durch ein Cor pulmonale chronicum mit konsekutivem Rechtsherzversagen zum Tode führen.

Ein persistierendes Foramen ovale cordis (PFO) ist ein in den meisten Fällen wenige Millimeter kleines funktionell verschlossenes Loch. Bestimmte Druckverhältnisse, z.B. eine PAH, können das Foramen ovale öffnen und somit einen kardialen Rechts-Links-Shunt induzieren. In der Vergangenheit wurde die Hypothese postuliert, dass ein Rechts-Links-Shunt über ein PFO das Cor pulmonale chronicum entlastet. Indem Blutvolumen vom rechten Herzen zum linken fließt, wird die Nachlast der rechten Kammer und somit auch die rechtsventrikuläre Belastung gesenkt sowie das Schlagvolumen der linken Kammer erhöht.

Diese Studie hatte das Ziel, die Relevanz eines PFO bei PAH näher zu untersuchen, da zu diesem Thema verschiedene Arbeiten bisher unterschiedliche Ergebnisse erbracht haben. Es wurden 65 an pulmonal arterieller Hypertonie erkrankte Patienten mit der kontrastmittelgestützten transkraniellen Dopplersonographie untersucht. Zwölf Patienten konnten wegen der Diagnose „extrakardiale Shunts“ nicht ausgewertet werden. Die Übrigen konnten mit dieser Methode in zwei Gruppen unterteilt und verglichen werden. Die eine beinhaltete 27 Patienten *mit* PFO, die andere bestand aus 26 *ohne* PFO. Befunde der Patienten zur Hämodynamik und Belastbarkeit (Rechtsherzkatheter, Blutgasanalysen, Sechs-Minuten-Gehtests, Blutuntersuchungen und Funktionsklassen) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der PH, ein halbes Jahr, ein ganzes Jahr und zwei Jahre später ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das direkt ermittelte Gesamtüberleben zeigte ebenso wie die Zeitdauer zwischen der Verordnung eines ersten und eines zweiten PH-spezifischen Medikamentes (Phosphodiesterase-5-Inhibitor, Endothelin-Rezeptor-Antagonist, Prostanoiden) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In einer Substudie konnte bei sechs von sieben Patienten beobachtet werden, dass das Volumen eines Rechts-Links-Shunts über ein PFO bei PAH-Patienten im Laufe der Zeit kleiner wird. Eine pathophysiologische Erklärung hierfür ergab sich nicht.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie keine Relevanz eines PFO bei PAH gefunden werden.

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic disease of the pulmonary circulation. Untreated it can lead to death within a few years because of a chronic cor pulmonale with consecutive right heart failure.

A patent foramen ovale cordis (PFO) results from incomplete postnatal occlusion of the septum primum and septum secundum. In most cases it is a few millimeters small, functionally closed hole. Certain pressure conditions, like PAH, can open the foramen ovale and thus induce a cardiac right-to-left shunt. In the past the hypothesis was postulated, that a right-to-left shunt through a PFO can decompress the right heart chamber. By volume flowing from the right to the left heart, right ventricular afterload and right ventricular strain is reduced.

This study was to investigate further the effects of a PFO on the progression of PAH. So far, several studies have provided different results on this topic. In the present study 65 patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension were examined with contrast-enhanced transcranial doppler sonography (TCD). Twelve of them could not be evaluated due to diagnosis “extracardiac shunt”. The others were divided into two groups and compared. One group included 27 patients with a PFO, the other one consisted of 26 without a PFO. Findings of patients from both groups to determine the hemodynamic and exercise capacity (right heart catheterization, blood gas analysis, six-minute-walk-test, laboratory findings and functional class) at the time of initial diagnosis of PH, six months, one year and two years later showed no statistically significant difference. The life expectancy of patients in both groups could be determined on the basis of cases of death that occurred. This difference was not statistically significant either. Even the time duration between the prescription of a first and a second PH-specific medication (phosphodiesterase type-5 inhibitor, endothelin receptor antagonist, prostanoids) revealed no statistically significant difference.

In a sub-study a diminution by trend of volume of the right-to-left shunt through a PFO in six of the seven patients with PH was observed in the course of time. Analytical statistics to this result were not prepared due to low numbers of cases. Also an assignment of these dynamics to hemodynamic values measured by right heart catheterization was not possible.

In summary, no measurable influence of patent foramen ovale could be found on the progression of pulmonary hypertension in this study.

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest
A.	Arteria
ACM	Arteria cerebri media
ALK1	activin receptor-like kinase 1 gene
ASA	atriales Septumaneurysma
ASD	atrialer Septumdefekt
BAS	Ballonatrioseptostomie
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor-2
BNP	brain natriuretic peptide
CCB	Ca ²⁺ -Antagonist
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	kardialer Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Crea	Kreatinin
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EKG	Elektrokardiogramm
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
gvSO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i.v.	intravenös
IPAH	idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
LAP	linksatrialer Druck
MCID	minimal clinically important difference
MES	Mikroemboliesignal
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid

P	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	per os
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonal arterieller Druck
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PFO-	Patientengruppe ohne PFO
PFO	persistierendes Foramen ovale cordis
PFO+	Patientengruppe mit PFO
PH	pulmonale Hypertonie
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
ppm	parts per million
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RAP	rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
s.c.	subkutan
SO ₂	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
Stabw	Standardabweichung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TCD	kontrastmittelgestützte transkranielle Dopplersonographie
TEE	transösophageale Echokardiographie
TRG	trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit
V.	Vena
VEGF	vascular endothelial growth factor
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHO-FC	Funktionsklasse nach Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Entstehung des Foramen ovale	14
Abb. 2. Studienablauf	29
Abb. 3. Farbduplexbild und transkranielles Dopplerspektrum der ACM	34
Abb. 4. Patientenkollektiv	41
Abb. 5. Kaplan-Meier Kurve für die Monotherapie (Gesamtkollektiv).....	44
Abb. 6. Kaplan-Meier Kurve für die Monotherapie (beide Gruppen)	44
Abb. 7. Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv	46
Abb. 8. Überlebenskurve für beide Gruppen	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	2
Tabelle 2. Funktionelle Klassifikation der WHO für die pulmonale Hypertonie	12
Tabelle 3. Anthropometrische Daten.....	42
Tabelle 4. Auswertung der Funktionsklassen nach WHO.....	42
Tabelle 5. Kumulativer Anteil von Patienten mit Monotherapie	43
Tabelle 6. Kumulativer Anteil von Patienten am Gesamtüberleben	45
Tabelle 7. Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchungen	47
Tabelle 8. Ergebnisse der Blutgasanalysen.....	48
Tabelle 9. Ergebnisse der Sechs-Minuten-Gehtests	49
Tabelle 10. Ergebnisse der Blutuntersuchungen	50
Tabelle 11. Ergebnisse zur Shuntodynamik	52
Tabelle 12. Gegenüberstellung: Nootens et al. und aktuelle Studie.....	59

Literaturverzeichnis

1. Reichenberger F, Voswinckel R. [Pulmonary arterial hypertension.]. Internist (Berl) 2011;S1-11
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S55-66
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34:1219-1263
4. Rosenkranz S. [Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis]. Dtsch Med Wochenschr 2006;131:S295-299
5. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grunig E, Hoeper MM. [Cologne Consensus Conference on pulmonary hypertension 2010. Guidelines for diagnosis and therapy of pulmonary hypertension]. Dtsch Med Wochenschr 2010;135 Suppl 3:S64-66
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54
7. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996;335:609-616
8. Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, et al. Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMPR2 mutations. Respir Res 2011;12:99
9. Reichenberger F. Pulmonary hypertension for clinicians: time to call on genetics? Respiration 2009;79:274-275
10. Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al. [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. Dtsch Med Wochenschr 2010;135 Suppl 3:S115-124
11. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S85-96
12. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. Dtsch Med Wochenschr 2010;135 Suppl 3:S125-130
13. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, et al. [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. Dtsch Med Wochenschr 2010;135 Suppl 3:S78-86
14. Michel-Behnke I, Bauer J, Thul J, et al. Pulmonale Hypertension im Kindes und Jugendalter - Möglichkeiten der Langzeitbehandlung. Deutsches Ärzteblatt 1997;94
15. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:13S-24S
16. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S3-9
17. Tiede H. oral communication. 2011
18. Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. Annu Rev Physiol 1997;59:89-144
19. Spisni E, Bartolini G, Orlandi M, et al. Prostacyclin (PGI₂) synthase is a constitutively expressed enzyme in human endothelial cells. Exp Cell Res 1995;219:507-513

20. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. *J Hypertens Suppl* 1988;6:S188-191
21. Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1342-1347
22. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10-19
23. Grunig E, Barner A, Bell M, et al. [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135 Suppl 3:S67-77
24. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-725
25. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117
26. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009;135:137-142
27. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364:351-360
28. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67-77
29. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84
30. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al. [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135 Suppl 3:S87-101
31. Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, et al. [Therapy of pulmonary arterial hypertension]. *Internist (Berl)* 2009;50:1101-1102, 1104-1109
32. Reichenberger F, Mainwood A, Doughty N, et al. Effects of nebulised iloprost on pulmonary function and gas exchange in severe pulmonary hypertension. *Respir Med* 2007;101:217-222
33. Reichenberger F, Mainwood A, Morrell NW, Parameshwar J, Pepke-Zaba J. Intravenous epoprostenol versus high dose inhaled iloprost for long-term treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:169-173
34. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903
35. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-927
36. Reichenberger F, Seeger W, Nitschmann S. [Therapy of mild, but symptomatic pulmonary hypertension]. *Internist (Berl)* 2009;50:374-376
37. Montani D, Gunther S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:97
38. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:1412-1413
39. Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL, et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S108-117

40. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003;58:797-800
41. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;55:449-458
42. Young D, Mark H. Fate of the patient with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1971;28:658-669
43. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349
44. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, et al. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-28
45. CentersForDiseaseControlAndPrevention. Chronic Disease Indicators: Pulmonary Hypertension Fact Sheet 2009
46. Klinger JR. Pulmonary arterial hypertension: an overview. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11:96-103
47. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492
48. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-652
49. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364-1369
50. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:944-950
51. Lier H, Schroeder S, Hering R. [Patent foramen ovale: an underrated risk for divers?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:27-30
52. Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent foramen ovale: the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1665-1671
53. Schranz D. Vorlesung Kinderkardiologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. 2011
54. Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag KG 2009
55. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Quart J Med* 23 1930:135-150
56. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20
57. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107:5-9
58. Posch MG, Gramlich M, Sunde M, et al. A gain-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects. *J Med Genet* 2010;47:230-235
59. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613-623

60. Reichenberger F, Kaps M, Seeger W, Tanislav C. Shunt volume dynamics in stroke patients with patent foramen ovale. *J Appl Physiol* 2013
61. Rigatelli G, Ronco F. Patent foramen ovale: a comprehensive review for pulmonologists. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:442-447
62. Reindell H, Roskamm H, Wink K, Barmeyer J, Eichstädt H. Vorhofseptumdefekt. *Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie* 1989;1314-1332
63. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2002;89:34-38
64. Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart* 2005;91:438-440
65. Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, et al. Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:191-196
66. Jauss M. Die paradoxe Hirnembolie - Diagnosestellung und Langzeitverlauf Habilitationsschrift Universität Gießen 2003
67. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994;25:1265-1267
68. Del Sette M, Dinia L, Rizzi D, et al. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording. *Stroke* 2007;38:2254-2256
69. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-496
70. Bartel T, Caspari G, Konorza T, Erbel R. Behandlung paradoxer Embolien bei offenem Foramen ovale (PFO) und Vorhofseptumdefekt (ASD) mittels Schirmverschluss. Universität Essen 2005
71. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, et al. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009;73:89-97
72. Hamann GF, Rother J. [Secondary stroke prevention - an update]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78:572-581
73. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-1091
74. Tanislav C, Kaps M, Jauss M, et al. Decrease in shunt volume in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMC Neurol* 2010;10:123
75. Jekentaite R. Die transkranielle Doppler-Sonographie zur Identifikation von Rechts-Links-Shunts. Dissertation Universität Münster 2003
76. R. Umbach BW, J. Kohnke, M. Tontch, M. O. Tauchert und J. D. Ringe. Pulmonal- und peripher-arterielle Embolie bei offenem Foramen ovale *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1998;36:293-299
77. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951
78. Zerio C, Canterin FA, Pavan D, Nicolosi GL. Spontaneous closure of a patent foramen ovale and disappearance of impending paradoxical embolism after fibrinolytic therapy in the course of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1995;76:422-424

79. Moua T, Wood KE, Atwater BD, Runo JR. Major pulmonary embolism and hemodynamic stability from shunting through a patent foramen ovale. *South Med J* 2008;101:955-958
80. Huang J, Bouvette MJ. Occluding the pulmonary artery to improve detection of patent foramen ovale during ventricular assist device placement. *Ann Card Anaesth* 2012;15:118-121
81. Hacievliyagil SS, Gunen H, Kosar FM, Sahin I, Kilic T. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:903-910
82. Plafki G, Peters P, Steffen R. [Fitness for diving, diving accidents and diving-related illnesses--an overview]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:1301-1306
83. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1:513-514
84. Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998;25:175-178
85. Schwerzmann M, Seiler C. Recreational scuba diving, patent foramen ovale and their associated risks. *Swiss Med Wkly* 2001;131:365-374
86. Wagdi P. Migräne und offenes Foramen ovale: nur ein vorübergehender Hoffnungsschimmer? *Kardiovaskuläre Medizin* 2006;9:32-36
87. Lucas C. [Migraine and patent foramen ovale.]. *Rev Neurol (Paris)* 2013
88. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:148-160
89. Inoue T, Yamaguchi H, Hayashi T, Morooka S, Takabatake Y. Right-to-left shunting through a patent foramen ovale caused by pulmonary hypertension associated with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome: a case report. *Angiology* 1990;41:1082-1085
90. Karakaya O, Ozdemir N, Kaymaz C, Barutcu I. Dramatic decrease in the pulmonary artery systolic pressure and disappearance of the interatrial shunt with sildenafil treatment in a patient with primary pulmonary hypertension with atrial septal aneurysm and a severe right to left shunt through the patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2006;110:97-99
91. Laine JF, Slama M, Petitpretz P, Girard P, Motte G. Danger of vasodilator therapy for pulmonary hypertension in patent foramen ovale. *Chest* 1986;89:894-895
92. Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental Studies of the Surgical Treatment of Primary Pulmonary Hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:448-455
93. Silling K. Mikroembolusdetektion zur Identifikation von Rechts-Links-Shunts. Dissertation Universität Münster 2003
94. Lochner P, Tezzon F, Nardone R, Tanislav C. Paradoxical brain embolism caused by an arterial-venous fistula: a diagnostic pitfall. *Neurol Sci* 2010;31:341-343
95. Mewis C, Spyridopoulos I, Riessen R. *Kardiologie compact*. 2006;2:104-111
96. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 1987;91:675-681
97. Okubo S, Naito M, Nakanishi N, et al. [Prognosis of primary pulmonary hypertension and its determinants]. *J Cardiol* 1988;18:1097-1107

98. Nootens MT, Berarducci LA, Kaufmann E, Devries S, Rich S. The prevalence and significance of a patent foramen ovale in pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104:1673-1675
99. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Detection of right-to-left shunts may be associated with body size. *J Neuroimaging* 2010;20:130-133
100. Tanislav C, Puille M, Grebe M, et al. Factors associated with shunt dynamic in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:54

Per E-Mail-Attachment

An: Ingo Mascher

ingo.mascher@med.uni-giessen.de

Seiten: 1

Ansprechpartner:

Stephanie Steil

Assistenz / Lizenzen

Tel.: +49 (0) 711 8931 242

Fax: +49 (0) 711 8931 392

E-Mail: Stephanie.Steil@thieme.de

17. Oktober 2011

Abdruckgenehmigung

Firma: Georg Thieme Verlag KG

Ansprechpartner: Stephanie Steil

Straße: Rüdigerstr. 14

PLZ / Ort: 70469 Stuttgart

Fax: 0711 8931 - 392

Vielen Dank für Ihre Anfrage! Wir sind mit der Veröffentlichung der Abbildung 1 aus:

Lier, H.; Schroeder, S.; Hering, R.:

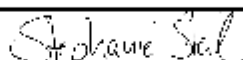
Persistierendes Foramen ovale: ein unterschätztes Risiko für Taucher?

Dtsch med Wochenschr 2004; 129(1/2): 27-30: 172-181 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

in Ihrer Dissertation für Print einverstanden.

Diese Einwilligung gilt für diese Abbildung (1) für die geplante Arbeit. Eine eventuelle Bearbeitung des Motivs ist möglich, soweit dies redaktionell erforderlich ist. Weitere Verwertungsrechte werden nicht erteilt. Folgeauflagen bitte erneut anfragen. Genaue Quellenangabe setzen wir voraus.

Quelle: Autor, Titel d. Arbeit, Zeitschriftentitel, Jahr; Band: Seitenzahl, "Abdruck mit Genehmigung von Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart"



Stuttgart, 17.10.2011

Ort, Datum

Georg Thieme Verlag KG

Stephanie Steil

Lizenzen

Unterschrift

Publikationsverzeichnis

Die Hauptstudie dieser Arbeit wurde auf dem Kongress der European Respiratory Society in Wien, Österreich am 02. September 2012 als Abstract und Poster veröffentlicht [Ingo Mascher, Henning Tiede, Christian Tanislav, Robert Voswinckel, Hossein A. Ghofrani, Werner Seeger, Frank Reichenberger. Relevance of persistent foramen ovale in PAH patients on pulmonary vasoactive treatment. *Eur Respir J* 2012; 40: Suppl. 56, 160s].

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Frank Reichenberger für die Überlassung des Themas, die fachlichen Hilfestellungen während der Studie, die Betreuung bei der Arbeit und bei der Korrektur.

Mein ebenso großer Dank gebührt Herrn Dr. Christian Tanislav. Ohne ihn wäre die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen nicht möglich gewesen. Außerdem sei ihm sehr gedankt für die qualitativ wie quantitativ höchst wertvolle Hilfe bei der Erstellung der Dissertation, allen Fragen zum Thema zu fast jeder Uhrzeit und für die effiziente Durchführung der Studie.

Herrn Dr. Henning Tiede danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie für alle Antworten auf pulmologische Fragen.

Frau Helga Reckhaus danke ich ebenso sehr für die Hilfe bei der Planung und Durchführung der Sonographien. Besonders möchte ich ihre sehr flexible Arbeitszeit hervorheben, die es mir möglich gemacht hat, zu fast jeder Zeit des Arbeitstages einen Test auf einen Rechts-Links-Shunt durchzuführen.

Auch danke ich Herrn Burkard Strauß für die Vermittlung der Doktorandenstelle in der pulmologischen Ambulanz.

Meiner Verlobten Franziska Baier und meinen Eltern danke ich herzlichst für die verschiedensten Hilfen und Korrekturvorschläge, ohne die diese Arbeit nicht zu dem geworden wäre, was sie ist.

Und zu allerletzt danke ich hochachtungsvoll allen Patienten für die Teilnahme an der Studie. Ihnen wünsche ich auf diesem Wege eine gute Besserung.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6284-2



9 783835 962842

